

1972

MICHEL VAN POPERINGHE

Interne des Hôpitaux

CONTRIBUTION
AU DIAGNOSTIC DES NEPHROPATHIES
HEMATURIQUES HEREDITAIRES

(à propos de 4 observations de syndrome d'ALPORT)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

02 JUIN 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1972

MICHEL VAN POPERINGHE

Interne des Hôpitaux

CONTRIBUTION
AU DIAGNOSTIC DES NEPHROPATHIES
HEMATURIQUES HEREDITAIRES

(à propos de 4 observations de syndrome d'ALPORT)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

1873

MICHEL FAY JOSEPH

Docteur en Médecine

CONTRIBUTION

AU DIAGNOSTIC DES NEURITIS

HEMATOGENES BERNARDI

(A propos de la leucémie et de la leucémie à lymphocytes)



1873

1873

A Nicole, ma femme

A Olivier et Valérie, mes enfants

A mes parents

A mes beaux-parents

A toute ma famille

Avec ma plus grande affection.

A mon Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean QUICHAUD,

Professeur sans chaire
Promu Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux.

Vous m'avez inspiré le sujet de cette thèse,
puis vous m'avez guidé au cours de sa réalisation
par vos précieux conseils et votre brillante
expérience.

J'ai pu profiter de votre magistral enseignement
à la Faculté et à l'Hôpital.

Puisse ce travail être le témoignage, modeste
il est vrai, de ma respectueuse gratitude.

A mes Juges ,

Monsieur le Professeur Gérard PERDU,

Doyen honoraire de la Faculté de Médecine
Professeur d'Anatomie
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre du Mérite
Commandeur de l'Ordre des Palmes Académiques.

Vous me faites le grand honneur d'accepter de
juger ce travail.

Vous avez su diriger avec bienveillance et
souvent avec indulgence ma formation chirurgicale ;
j'ai pu apprécier votre grande expérience et la valeur
de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde
reconnaissance pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Monsieur le Professeur André SMADJA,

Professeur d'Anatomie Pathologique
Biologiste des Hôpitaux.

Vous m'avez toujours accueilli dans votre
Service avec bienveillance et sympathie.

Vous avez bien voulu me conseiller lors de
l'élaboration de ce travail, je vous en remercie
vivement et vous prie de croire à ma profonde
reconnaissance.

Monsieur le Professeur Charles PIUSSAN,

Maître de Conférences

Agrégé de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux.

Je vous suis reconnaissant de l'honneur que
vous me faites en acceptant d'être de mes juges.

Puissiez-vous trouver dans ce travail
l'expression de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Jacques BLANCHARD,

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Depuis que vous m'avez accueilli dans votre Service, vos grandes qualités de clinicien et votre respect du malade, ont été pour moi source d'exemple.

Vous m'avez beaucoup appris tant sur le plan professionnel que sur le plan humain.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond et sincère attachement.

A Monsieur le Docteur Maurice MINOT,

Médecin Honoraire des Hôpitaux.

J'ai pu apprécier votre sens clinique ainsi que votre amicale bienveillance.

Que ce travail soit le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

EXTERNAT

Monsieur le Professeur BALEDENT	1965
Monsieur le Docteur BLANCHARD	1965
Monsieur le Docteur TRINEZ	1966
Monsieur le Professeur PERDU	1966
Monsieur le Docteur CALAIS	1967
Monsieur le Docteur MASSON	1967

INTERNAT

Monsieur le Docteur HETROY	1967
Monsieur le Professeur PERDU	1968
Monsieur le Docteur CALAIS	1968
Monsieur le Docteur BLANCHARD	1969
Monsieur le Docteur LE BOZEC	1969
Monsieur le Docteur BLANCHARD	1971

A mes Maîtres de la Faculté,

A mes Conférenciers d'Internat,

Monsieur le Professeur Agrégé VIVES

Grâce à votre dévouement, j'ai pu réussir le
Concours d'Internat.

Veillez trouver ici l'expression de mes
sentiments reconnaissants.

Monsieur le Docteur LIENARD

Non seulement, je vous dois ma nomination
à l'Internat mais aussi par vos conseils et votre intérêt
pour ce travail, vous m'avez beaucoup aidé dans sa
réalisation.

Je vous en remercie vivement.

A mes amis des Services de Pédiatrie,

A mes amis, Internes des Hôpitaux d'Amiens,

A tous mes amis.

AVANT-PROPOS

Nous rapportons l'étude de quatre familles présentant une néphropathie hématurique héréditaire avec surdité ou syndrome d'ALPORT.

Plus de cent vingt familles, atteintes de ce syndrome sont actuellement recensées ; malgré cette fréquence relative, de nombreuses inconnues persistent.

Ainsi on connaît une vingtaine de familles présentant une néphropathie hématurique héréditaire sans surdité, que l'on peut rapprocher du syndrome d'ALPORT.

Enfin certaines carences de données après l'enquête familiale peuvent faire hésiter à porter le diagnostic de tare héréditaire avec ses conséquences pronostiques graves ; par contre la possibilité de syndrome "sporadique" ne peut être d'emblée écartée.

C'est pourquoi nous voulons définir, d'après les données de la littérature les critères diagnostiques de la néphropathie hématurique héréditaire avec surdité et ensuite, tenter de la classer dans le cadre nosologique des néphropathies héréditaires, et même dans celui des néphropathies en général.

INTRODUCTION

" Syndrome héréditaire et familial marqué par des anomalies urinaires et une hypoacousie, débutant tôt dans la vie, s'aggravant vite chez la majorité des hommes atteints, vers une surdité neurogène et une mort prématurée dans l'urémie", telle est la définition qu'ALPORT donna en 1927 au syndrome qui porte actuellement son nom.

Depuis, la néphropathie hématurique héréditaire est restée une entité bien que la surdité se révèle inconstante et que de nombreux signes associés aient été décrits. La multiplication des cas publiés, l'amélioration des techniques d'examens complémentaires et les nombreuses théories pathogéniques n'ont pas modifié les données diagnostiques qui restent essentiellement cliniques.

L'ensemble des auteurs reste fidèle aux critères de diagnostic énoncés par ALPORT :

- néphropathie hématurique et albuminurique,
- à transmission héréditaire,
- s'accompagnant souvent d'une surdité de perception,
- et dont l'évolution grave se fait vers l'insuffisance rénale globale chez le sujet du sexe masculin.

HISTORIQUE

C'est VON SAMELSOHN (183) qui, en 1870 a décrit pour la première fois une néphrite héréditaire. Quelques auteurs confirmaient par la suite l'existence d'autres familles présentant une atteinte rénale héréditaire (61-111-135-97-155-12).

En 1902 GUTHRIE (94) rapporte l'observation d'une famille où 12 sujets, répartis sur deux générations, présentent une hématurie. Il dénomme cette affection : "hématurie idiopathique ou congénitale, héréditaire ou familiale". De nombreux auteurs décrivent alors des observations sous le terme de "GUTHRIE's disease". L'étude de cette famille est poursuivie en 1912 par KENDALL et HERTZ (110), en 1923 par HURST (106) qui insiste sur la gravité de la maladie et son évolution par poussées contemporaines d'infection des voies respiratoires supérieures.

Enfin, en 1927, ALPORT (5) reprend l'étude de cette même famille qui comprend alors trois générations. C'est lui qui, le premier, remarque d'une part l'existence d'une surdité associée et d'autre part le contraste entre la gravité chez l'homme et l'évolution lentement progressive chez la femme.

Il faut ensuite attendre 1939 pour retrouver une étude sur une néphrite héréditaire : RINKOFF (174) rapporte le cas de 3 frères morts à 23, 24 et 25 ans par insuffisance rénale.

Douze ans plus tard, en 1951, PERKOFF, STEPHENS, DOLOWITZ et TYLER (156) attirent à nouveau l'attention sur le syndrome d'ALPORT par d'importants travaux intitulés : "Etude clinique d'une pyélonéphrite interstitielle héréditaire".

En 1958, PERKOFF (157) reprend l'étude de la même famille de MORMONS et rapporte les examens, systématiques ou non, pratiqués chez 211 sujets répartis sur 4 générations. Il réalise la première étude génétique et conclue à une transmission dominante liée au sexe, à l'exception de 6 observations où elle ne serait que partiellement liée au sexe. Au cours de 4 biopsies et de 2 études nécropsiques, il étudie l'évolution histologique ; il met en évidence des cellules spumeuses ou "foam cells" qui évoqueraient un mécanisme histopathologique particulier.

Enfin, la fréquence de la surdité était également analysée à partir de l'étude de 86 audiogrammes qui montraient :

- 13 hommes et 1 femme présentant la tare rénale et auditive ,
- 22 hommes et 44 femmes indemnes,
- 6 hommes présentant uniquement la surdité.

Cette étude de PERKOFF reste le point de départ des données actuelles sur le syndrome d'ALPORT.

Depuis, les publications se sont multipliées ; certaines présentent quelques particularités :

- en 1954, SOHAR décrit une atteinte oculaire associée ; celle-ci sera ensuite retrouvée dans plusieurs autres familles (198).
- en 1956, HAMBURGER rapporte le premier cas français en étudiant 57 sujets d'une même famille sur 4 générations (95).
- en 1962, SCHAFER signale pour la première fois l'existence d'une amino-acidurie qui sera décrite dans d'autres cas (187).
- en 1970, GRACE, en rapportant l'étude d'une famille noire confirme l'universalité de la répartition de la maladie (90).

OBSERVATIONS

OBSERVATION N°1 : M... MICHEL

I. CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE :

A l'âge de 4 ans, Michel est hospitalisé à ABBEVILLE, pour des examens complémentaires, à la suite de la découverte d'une protéinurie dépistée à l'occasion d'un examen systématique à l'âge de 1 an.

II. ANTECEDENTS PERSONNELS :

Michel M..., quatrième enfant d'une fratrie de six, est né le 27 mai 1958. La grossesse gémellaire, s'est déroulée normalement mais l'accouchement fut prématuré, au terme de 8 mois. Le poids de naissance est de 1 100 grammes et l'élevage à domicile n'a pas facilité la première enfance marquée notamment par une broncho-pneumonie sévère. En raison de la découverte d'une protéinurie, les vaccinations n'ont pas été pratiquées.

Michel a marché à 14 mois, mais il présentait une débilité mentale importante. Dès l'âge de 3 ans, il est suivi par le Docteur BLANCHARD pour instabilité motrice et des mouvements anormaux d'allure choréo-athétosique.

Du 15 au 26 octobre 1962, il est hospitalisé à ABBEVILLE (Service du Docteur HALLE) pour protéinurie et hématurie. Il présentait une hypotrophie modérée : 15 Kg 500 pour une taille de 98 cm à 4 ans et 5 mois. On ne notait pas de surdité. Les examens complémentaires montrent : azotémie : 0,30 g/L albuminurie : 1g/l soit 0,50 g/24 H, test d'ADDIS-HAMBURGER : 175 000 puis 700 000 hématies/mn; l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine est à 65 % en 70 minutes.

On conclut alors à une glomérulo-néphrite évoluant sur un mode subaigu.

Il est revu à l'âge de 7 ans, son développement physique est assez satisfaisant : 19 Kg pour 1 m 12. On note une incoordination motrice nette, sans autre signe neurologique. Le quotient intellectuel est à 70 aux tests de Terman Merrill.

Un an plus tard, le développement somatique reste normal : 20 Kg pour 1 m 18. L'instabilité motrice est toujours importante mais le quotient intellectuel s'est élevé à 80.

A 9 ans, il mesure 1 m 20 et pèse 22 Kg. On note toujours des dyskinésies importantes gênant l'élocution, l'écriture et la marche. Les progrès intellectuels sont nets : le quotient est à 90.

Enfin, à 11 ans, en 1969, le problème de l'atteinte rénale passe au premier plan des préoccupations maternelles, à la suite du décès par insuffisance rénale, de Serge (le frère aîné). Les parents acceptent alors d'hospitaliser Michel dans le service de Pédiatrie du Centre Hospitalier d'AMIENS.

III. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

- Le père, Edmond M..., né en 1922, n'a pas de passé pathologique notable. Un bilan biologique n'a pas mis en évidence d'anomalies :

- Hémogramme, glycémie et azotémie : normaux. Groupe sanguin : 0, Rhésus : positif
- Albuminurie : négative. Culot urinaire : normal.
- Aucun déficit de l'audition n'a été noté cliniquement.

- La mère, Marie-Thérèse, est née en 1925. C'est une femme autoritaire dont l'activité physique est supérieure à la normale. Elle a mené à bien 5 grossesses dont 1 gémellaire, au cours de 3 d'entre elles, on retrouve la notion de protéinurie gravidique. Quelques examens complémentaires ont pu être réalisés avec difficulté :

- Hémogramme, glycémie et azotémie : normaux. Groupe sanguin : A1, Rhésus : positif.
- Albuminurie : négative, mais culot urinaire contenant d'assez nombreuses hématies. Discrète leucocyturie. Le compte d'ADDIS-HAMBURGER n'a pu être fait.
- L'audition est cliniquement normale.

L'étude des ascendants familiaux, quoique très difficile ne permet pas de retrouver d'anomalies rénales héréditaires ni de surdité.

- La fratrie comprend 6 membres :

1. Serge, né en 1947, est décédé en janvier 1969, d'une insuffisance rénale chronique.

Ce n'est qu'à l'âge de 18 ans, qu'est découverte pour la première fois une protéinurie. Aucune enquête étiologique n'est réalisée.

Lors de son incorporation, en juin 1966, il est admis à l'Hôpital Militaire de LILLE pour protéinurie. L'examen clinique permet de découvrir une hypertension artérielle dont nous n'avons pu obtenir les chiffres.

Un bilan cardio-rénal est alors réalisé:

Vitesse de sédimentation :	1re heure	27 mm
	2e heure	48 mm
Urée		: 0,50g/l
Cholestérol		: 2,35g/l
Lipides totaux		: 5,70g/l
Electrophorèse		: normale
Protides totaux		: 49,5g/l
Electrophorèse		: albumine : 54%
		: globulines alpha 1 : 4%
		: globulines alpha 2 : 17,5 %

URINES :

Protéinurie permanente à 9g/l
Hématuries : 40 000 hématies/mn
Leucocyturie : 1 000 leucocytes/mn
Absence de corps biréfringents.

CLEARANCES :

au mannitol : 223ml/mn
à l'acide para-amino-hippurique: 158 ml/mn
de VAN SLYKE : 44, 5% de la normale.

L'UROGRAPHIE INTRA-VEINEUSE

confirme l'atteinte fonctionnelle en objectivant un défaut symétrique de concentration au niveau des deux reins. Il n'y a pas d'anomalie morphologique de l'arbre urinaire.

LE TELECOEUR

révèle une hypertrophie ventriculaire gauche modérée.

LE FOND D'OEIL

est normal; la tension de l'artère rétinienne minima est à 50 mm de mercure.

A la suite de ces résultats, Serge est réformé définitivement en juin 1966, avec le diagnostic de néphrite chronique albuminurique, hématurique et hypertensive.

Jusqu'en décembre 1968, il est suivi et traité de façon épisodique, malgré une aggravation progressive notée par le médecin de famille.

Il est alors admis à la Cité Hospitalière de LILLE (Service du Professeur LINQUETTE). On y confirme une insuffisance rénale à un stade avancé avec une azotémie à 3 g/l, une hyperkaliémie à 6 mEq et une anémie à 1 500 000/mm³. Une hypoacousie recherchée systématiquement est notée ; l'interrogatoire permet de préciser qu'elle remonterait à l'enfance. Cette association fait évoquer la possibilité d'un syndrome d'ALPORT. Il n'a pas été constaté d'anomalie oculaire.

Le traitement ne modifie pas l'évolution inexorable et Serge est repris par sa famille dans un état désespéré le 7 janvier 1969

2. Myrtille, née en 1949, n'a pu être examinée ; elle est selon sa famille, en bonne santé. Il n'a pas été noté de protéinurie avant le mariage en 1971. Au cours de sa première grossesse, elle a présenté une albuminurie à partir du 6e mois ; celle ci a disparu après l'accouchement. Une recherche systématique de l'albumine a été pratiquée chez le nourrisson âgé de 2 mois, elle est négative (février 1972).

3. Sergine, née en 1954, présente une cataracte bilatérale congénitale ; pour cette raison, elle vit dans un Institut Spécialisé où elle est l'objet d'une surveillance médicale régulière : il n'y a pas d'anomalie urinaire, pas d'hypoacousie.

4. Geneviève, soeur jumelle de Michel, a été examinée de façon systématique, en avril 1971, à l'âge de 13 ans, aucune anomalie urinaire ou auditive n'a été notée ; son développement staturo-pondéral est pratiquement normal ; elle mesure 1 m 44 et pèse 32 Kg, ces données sont comparables à celles de Michel, son frère jumeau (1 m 43 - 32 Kg).

Elle est hospitalisée d'urgence en septembre 1971 pour une crise convulsive : le bilan clinique, biologique et électrique permet de conclure à une comitialité chez une débile dont le quotient intellectuel est à 65. Durant ce séjour, l'intégrité des fonctions rénales est à nouveau constatée ; un audiogramme pratiqué systématiquement est normal.

5. Freddy, né en 1964, est en bonne santé. Aucune investigation complémentaire n'a pu être réalisée jusqu'à présent.

IV. PREMIERE HOSPITALISATION DE MICHEL - du 15 au 23. 7. 1969

1. Examen clinique

Michel est âgé de 11 ans et 2 mois. Il mesure 1 m 35 et pèse 26 Kg 500.

L'état général est médiocre avec pâleur et asthénie, la température est à 37°.

On note de grosses amygdales cryptiques et de nombreuses caries dentaires.

L'examen cardio-vasculaire ne découvre aucune anomalie : rythme régulier, bruits du coeur normaux, tension artérielle : 12/6.

L'abdomen est souple ; il n'y a pas de contact lombaire.

L'examen neurologique retrouve les troubles de la coordination.

2. Examens paracliniques

SANG :

Hémogramme : hématies : 4 250 000/mm³, valeur globulaire : 0,86, hématocrite : 35, réticulocytes : 0, leucocytes : 10 700 mm³ dont polynucléaires neutrophiles : 55%, éosinophiles : 5%, basophiles : 0, lymphocytes : 38%, monocytes : 2%.

Vitesse de sédimentation : 1re heure : 65 mm
2e heure : 101 mm

Urée : 0,51g/l

Glycémie : 0,92g/l

Lipides totaux : 5,5 g/l

Ionogramme plasmatique

natrémie : 139 mEq/l

chlorémie : 104 mEq/l

kaliémie : 4,6 mEq/l

calcémie : 5 mEq/l

Protides totaux : 62g/l

Electrophorèse : albumine : 52 %
: globulines alpha1 : 5 %
: globulines alpha2 : 19 %
: beta : 11 %
: gamma : 13 %

URINES :

Protéinurie : 4g/l soit 3,1g/24 H

Urée : 16g/l soit 12,5g/24 H

Ionogramme sodium : 105 mEq/24 H

chlore : 100 mEq

potassium : 43 mEq

Test d'ADDIS-HAMBURGER : 117 000 hématies/mn
3 200 leucocytes/mn

CLEARANCE de VAN SLYKE :

clearance maxima de l'urée : 20,14 ml/mn

clearance corrigée : 34,74 ml/mn

LE FOND D'OEIL

est normal.

A L'AUDIOGRAMME

il existe un déficit symétrique de type mixte mais à composante transmissionnelle prédominante.

3. Evolution et traitement

Au cours de son séjour, Michel reçoit un traitement antibiotique par la Pénicilline (2 000 000 d'unités par jour) et subit une extraction de 7 dents cariées. Il suit un régime désodé strict.

Un nouveau bilan urinaire est pratiqué 8 jours plus tard :

Albuminurie : 0,36 g/24 H,

Test d'ADDIS-HAMBURGER : 340 000 hématies/mn
1 000 leucocytes/mn.

Il sort le 23 juillet et poursuit la pénicillinothérapie pendant 15 jours.

V. DEUXIEME HOSPITALISATION - le 7 août 1969

L'état clinique est inchangé. Malgré le traitement antibiotique, un certain nombre d'anomalies biologiques persistent, comme le montre :

SANG :

Hémogramme : hématies : 3 700 000/mm³, valeur globulaire : 0,94, hématocrite : 33, leucocytes : 8 000/mm³ dont polynucléaires neutrophiles : 53%, éosinophiles : 5%, basophiles : 0, lymphocytes : 30%, monocytes 12%.

Vitesse de sédimentation : 1re heure : 38 mm
2e heure : 73 mm

Azotémie : 0,45 g/l

Cholestérolémie : 2,80 g/l

Ionogramme plasmatique

natrémie : 137 mEq

chlorémie : 102 mEq

kaliémie : 4,4mEq

calcémie : 5 mEq

Protides totaux : 60 g/l

Electrophorèse : albumine : 58%
globulines alpha 1: 5%
globulines alpha 2: 16 %
globulines beta : 12%
globulines gamma: 9%

URINES

Protéinurie : 1,25 g/l soit 1 g/24 H

Urée : 14 g/l soit 11 g/24 H

Ionogramme

chlore : 51 mEq/24 H

sodium : 41 mEq

potassium : 52 mEq

Test d'ADDIS-HAMBURGER : 208 300 hématies/mn
1 440 leucocytes/mn.

L'UROGRAPHIE INTRA-VEINEUSE

était normale.

Dès ce moment, les perturbations biologiques affirment l'existence d'une néphropathie albuminurique et hématurique dont le caractère familial est vraisemblable. Son association à une hypoacousie permet de poser le diagnostic de Syndrome d'ALPORT.

V1. TROISIEME HOSPITALISATION - le 21 juillet 1970

Michel est réhospitalisé un an plus tard pour un bilan biologique systématique.

L'état général est satisfaisant, aucune manifestation clinique n'est apparue. Le développement staturo-pondéral est normal : 1 m 40 - 30 Kg.

SANG :

Hémogramme : hématies : 3 700 000/mm³, valeur globulaire : 1,02, hématocrite : 38, leucocytes : 8 700/mm³ dont polynucléaires neutrophiles : 52 %, éosinophiles : 1 %, basophiles : 1 %, lymphocytes : 40 %, monocytes : 6 %.

Vitesse de sédimentation : 1re heure : 20 mm
2e heure : 50 mm

Azotémie : 0,50 g/l
Glycémie : 1 g/l
Lipidémie : 7,6 g/l
Cholestérolémie : 2,80 g/l

Ionogramme plasmatique
natrémie : 141 mEq
chlorémie : 105 mEq
kaliémie : 3,8mEq
calcémie : 4,8mEq

Protides totaux : 56 g/l

Electrophorèse : albumine : 53 %
globulines alpha 1 : 6 %
globulines alpha 2 : 18 %
globulines beta : 12 %
globulines gamma : 11 %

URINES

Protéinurie : 3 g/l soit 2,25 g/24 H
Culot urinaire : absence de germe
Urée : 14 g/l soit 11 g/24 H

Ionogramme
chlore : 118 mEq/24 H
sodium : 96 mEq
potassium : 40 mEq

Test d'ADDIS-HAMBURGER : 700 000 hématies/mn
9 000 leucocytes/mn.

CLEARANCE corrigée de VAN SLYKE : 83,9 ml/mn
de la créatinine endogène : 61,3 ml/mn

LA CHROMATOGRAPHIE DES ACIDES AMINES URINAIRES

montre la présence prédominante de glycine, d'histine, et d'acide glutamique. Il n'y a pas d'excrétion anormale de proline.

UNE BIOPSIE RENALE

chirurgicale est pratiquée : "elle comporte une vingtaine de glomérules. Les lésions prédominantes siègent au niveau du tissu interstitiel : la fibrose est modérée avec quelques éléments inflammatoires (lymphocytes, histiocytes) et surtout de nombreux amas de cellules spumeuses ; les glomérules sont le plus souvent normaux, certains d'entre eux présentent une hypercellularité modérée. une collagénisation de certaines basales et, en deux ou trois points, un épaissement de la capsule de BOWMAN. Les tubes ont un épithélium normal mais leur lumière est encombrée de très nombreuses hématies".

(Professeur SMADJA).

UN NOUVEL AUDIOGRAMME

montre un déficit de perception qui s'est aggravé tant à droite qu'à gauche, mais plus marqué à gauche. De plus, le déficit de transmission persiste.

On peut donc conclure que la néphropathie est bien supportée sans poussée évolutive, mais l'albuminurie et l'hématurie restent patentes. L'étude histologique n'infirmes pas le diagnostic de syndrome d'ALPORT, mais n'apporte pas de confirmation.

VII. QUATRIEME HOSPITALISATION, le 8 avril 1971

Il s'agit également d'un examen systématique, alors que Michel mesure 1,43 m et pèse 32 Kg. Son développement staturo-pondéral est identique à celui de sa sœur jumelle. Aucun traitement n'a été administré depuis un an. L'état général est bon. La tension artérielle est à 13/8.

Le bilan biologique montre la persistance des anomalies rénales :

SANG

Hémogramme : hématies : 4 400 000/mm³, hématecrite : 35 %, valeur globulaire : 0,90, leucocytes : 9 000/mm³ dont 41 % de polynucléaires neutrophiles, 5 % d'éosinophiles, basophiles : 0, lymphocytes : 50 %, monocytes : 4.

Vitesse de sédimentation : 1re heure : 41 mm
2e heure : 78 mm
Azotémie : 0,70 g/l
Glycémie : 0,94 g/l
Lipidémie : 6,50 g/l
Cholestérolémie : 3,10 g/l
Ionogramme plasmatique
 natrémie : 141 mEq/l
 chlorémie : 110 mEq/l
 kaliémie : 4,8 mEq/l
Protides totaux : 56 g/l

URINES

Protéinurie : 4 g/l soit 3,20 g/24 H
Electrophorèse
 albumine : 84 %
 globulines alpha : 6 %
 globulines bêta : 7 %
 globulines gamma : 3 %
Urée : 19 g/l soit 16 g/24 H
Ionogramme
 chlore : 82 mEq/24 H
 sodium : 57 mEq/24 H
 potassium : 65 mEq/24 H
Test d'ADDIS-HAMBURGER : 36 000 hématies/mn
2 000 leucocytes/mn

CLEARANCE

à la créatinine : 58,2 ml/mn

L'EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

est normal, hormis un léger aplatissement bilatéral de la face antérieure du cristallin. Le fond d'œil reste normal.

VIII. CINQUIEME HOSPITALISATION - le 8 septembre 1971

Michel est réhospitalisé prématurément pour une anorexie et une asthénie sans modification des données cliniques et biologiques.

SANG

Hémogramme : hématies : 3 850 000/mm³, hémato-
crite : 30, leucocytes : 8 100/mm³ dont polynucléaires
neutrophiles : 51 %, éosinophiles : 3 %, basophiles : 0,
lymphocytes : 41 %, monocytes : 6 %.

Vitesse de sédimentation : 1re heure : 27 mm
2e heure : 44 mm
Azotémie : 0,64 g/l
Glycémie : 1 g/l
Lipidémie : 6,3 g/l
Ionogramme plasmatique
 natrémie : 138 mEq/l
 chlorémie : 109 mEq/l
 kaliémie : 4,2 mEq/l
Protides totaux : 54 g/l
Electrophorèse
 albumine : 55 %
 globulines alpha 1 : 4 %
 alpha 2 : 20 %
 béta : 12 %
 gamma : 9 %
Créatininémie : 12,5 g/l

URINES

Protéinurie : 5 g/l soit 4,2 g/24 H
Electrophorèse
 albumine : 81 %
 globulines alpha : 8 %
 béta : 8 %
 gamma : 3 %
Urée : 12 g/l soit 10 g/24 H
Culot urinaire : absence de germes.
Test d'ADDIS-HAMBURGER : 300 000 hématies/mn
3 200 leucocytes/mn.

IX. SIXIEME HOSPITALISATION - le 15 décembre 1971

Deux mois plus tard, une nouvelle hospitalisation est motivée par une aggravation de l'asthénie et l'apparition d'une dyspnée d'effort. Cette symptomatologie ne correspond pas à une modification du tableau biologique, à l'exclusion d'une élévation de l'azotémie à 0,81 g/l.

SANG

Hémogramme : hématies : 3 900 000/mm³, hémato-
crite : 30, leucocytes : 9 500/mm³ dont polynucléaires neu-
trophiles : 60 %, éosinophiles : 3 %, basophiles : 0,
lymphocytes : 33 %, monocytes : 4 %.

Vitesse de sédimentation : 1re heure : 40 mm
2e heure : 85 mm
Azotémie : 0,81 g/l
Glycémie : 0,96 g/l

Ionogramme plasmatique

natrémie	: 147	mEq/l
chlorémie	: 114	mEq/l
kaliémie	: 5,2	mEq/l
Protides totaux	: 51	g/l
Electrophorèse		
albumine	: 53	%
globulines alpha 1	: 6	%
alpha 2	: 17	%
béta	: 12	%
gamma	: 12	%
Créatininémie	: 16,7	mg/l

URINES

Protéïnurie	: 5 g/l soit 6,10 g/24H
Electrophorèse	
albumine	: 74 %
globulines alpha	: 11 %
béta	: 10 %
gamma	: 5 %
Urée urinaire	: 14 g/l soit 17 g/24H
Test d'ADDIS-HAMBURGER	: 25 600 hématies/mn
	4 900 leucocytes/mn

L'AUDIOGRAMME

montre une aggravation de la surdité qui prédomine à gauche. La perte est en moyenne de 45 décibels sur les fréquences aiguës.

X. SEPTIEME HOSPITALISATION - le 28 janvier 1972

Michel est réhospitalisé quelques jours plus tard pour une seconde biopsie rénale chirurgicale.

A l'intervention (Docteur R. A. CALAIS), la face externe du rein présente un aspect hémorragique avec périnéphrite. La capsule ouverte, le rein a un aspect un peu pâle avec des granulations jaunâtres. A la coupe, l'impression est granuleuse.

La biopsie montre une aggravation des lésions histologiques par rapport à l'examen d'août 1970 : "50 % des glomérules sont très altérés : les uns sont transformés totalement en pains à cacheter, d'autres présentent un épaississement feuilleté de la capsule de BOWMAN avec prolifération cellulaire intracapillaire et formation de croissants. Il existe des foyers d'atrophie tubulaire avec sclérose interstitielle autour. Enfin, on note des dépôts

de cellules spumeuses interstitiels encore nombreux quoique moins abondants que dans la biopsie précédente. "

(Professeur SMADJA).

Le nouveau bilan biologique montre une légère aggravation des perturbations :

SANG

Hémogramme : hématies : 3 700 000/mm³, hématocrite : 31, leucocytes : 10 800/mm³ dont polynucléaires neutrophiles : 64 %, éosinophiles : 2 %, lymphocytes : 24 %, monocytes : 10 %.

Vitesse de sédimentation : 1^{re} heure : 66 mm
2^e heure : 106 mm

Azotémie : 0,84 g/l

Ionogramme plasmatique

natrémie : 138 mEq/l

chlorémie : 100 mEq/l

kaliémie : 3,9 mEq/l

Protides totaux : 58 g/l

Electrophorèse

albumine : 51 %

globulines alpha 1 : 8 %

alpha 2 : 19 %

béta : 11 %

gamma : 11 %

Créatininémie : 11,9 mg/l

URINES

Protéïnurie : 4 g/l soit 2,9 g/24 H

Electrophorèse

albumine : 65 %

globulines alpha : 18 %

béta : 10 %

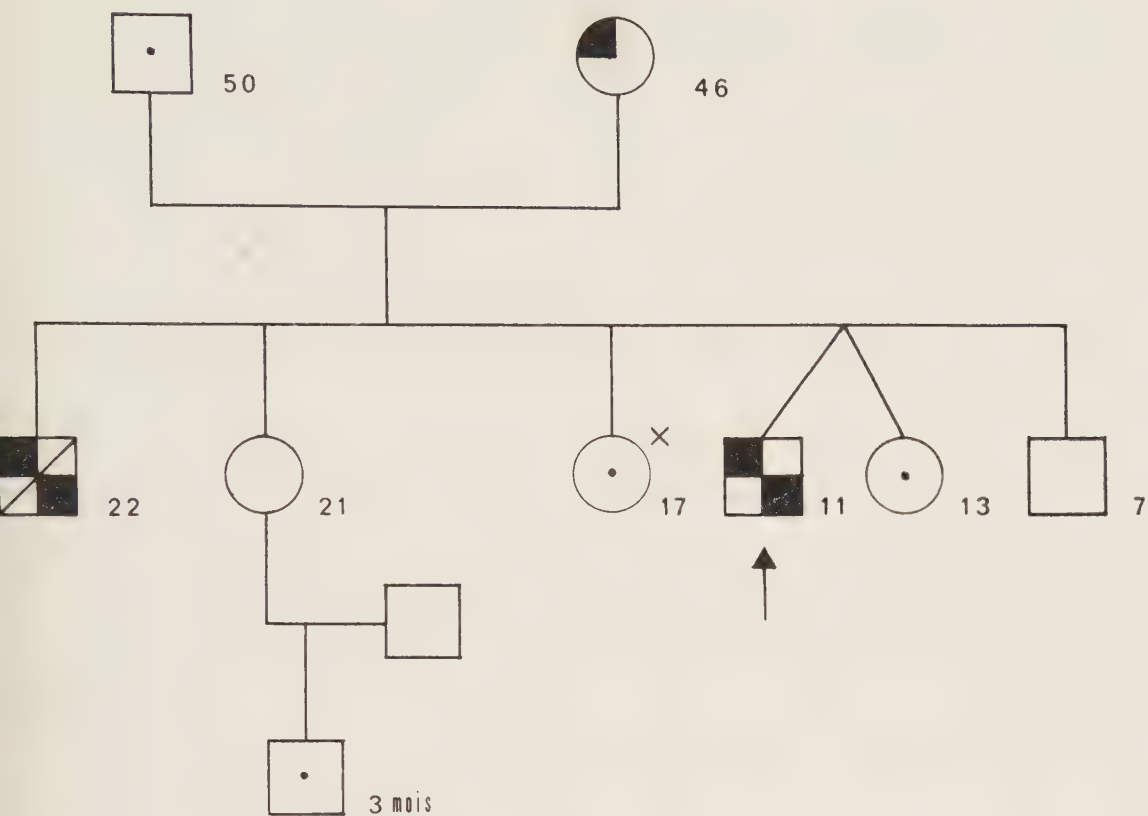
gamma : 7 %

L'étude du culot urinaire montre de très nombreuses hématies, d'assez nombreux leucocytes, pas de germes.

En résumé :

Michel M. . . . , âgé de 13 ans, chez qui une protéïnurie a été découverte à l'âge de 7 ans, présente une néphropathie albuminurique et hématurique objectivée en 1969, qui s'est aggravée progressivement. Elle est associée à une hypoacousie.

Ce tableau et le contexte familial permettent de poser avec certitude le diagnostic de Syndrome d'ALPORT.



FAMILLE M. . . .
 Observation N° 1

-  Sujet masculin
-  Sujet féminin
-  Sujet décédé
-  Sujet examiné
-  Atteinte rénale
-  Atteinte auditive
-  Cataracte bilatérale

Chiffres : Age au moment
 de l'examen ou du décès.

TABLEAU RECAPITULATIF DES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES
DE L'ENFANT M . . MICHEL

	17. 7. 69	7. 8. 69	21. 7. 70	8. 4. 71	8. 9. 71	15. 12. 71	28. 1. 72
Leucocytes 10 ⁶) g/l	4,25 4,25	3,7 (120)	3,7 (115)	4,4 (120)	3,85 (105)	3,9 (100)	3,7 (105)
Protéinémie g/l	0,51	0,46	0,50	0,70	0,64	0,81	0,84
Créatininémie mgEq/l	139	137	141	141	138	147	138
Uréémie mgEq/l	104	102	105	110	109	114	100
Cholestérolémie mgEq/l	4,6	4,4	3,8	4,8	4,2	5,2	3,9
Uréoténinémie mg/l			10,1	13,9	12,5	16,7	11,9
Protéides totaux g/l	62	60	56	56	54	51	58
Protéinurie g/24 H g/l	(3,10) 4	(1) 1,25	(2,25) 3	(3,20) 4	4,20	(6,10) 4,20	(2,90) 4
Leucocytes/mn 10 ³	117	208,3	700	36	300	25,6	nom- breuses
Erythrocytes/mn	3 200	1 440	9 000	2 000	2 200	4 900	nombreux

ELEVATION CONSTANTE DU TAUX D'ALPHA 2 GLOBULINES
ET MODIFICATIONS DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE DES PROTIDES

	17. 7. 69	7. 8. 69	21. 7. 70	8. 4. 71	8. 9. 71	15. 12. 71	28. 1.
ides totaux g/l	62	60	56	56	54	51	58
a 2 globulines %	19	16	18		20	17	19
ma globulines %	13	9	11		9	12	11
étnurie g/l	4	1,25	3	4 (8)	4,20 (5)	5 (5)	4 (4)
mine g/l				84	81	74	65
a globulines %				6	8	11	18

OBSERVATION N° 2 : P... DIDIER

I. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

La première manifestation d'atteinte rénale remonte à 1957 dès l'âge de 3 ans, Didier présente une hématurie macroscopique, Bien qu'il n'y ait pas eu d'angine préalable, le diagnostic de glomérulo-néphrite aiguë est posé, un régime sans sel institué et la protéinurie est dosée régulièrement.

II. ANTECEDENTS PERSONNELS :

Didier naît le 18 août 1954. Le poids de naissance est de 3 280 grammes. L'accouchement est normal, à terme, malgré une grossesse compliquée d'hypertension artérielle.

La première enfance se déroule sans incident pathologique : les vaccinations habituelles sont pratiquées après recherche négative d'une protéinurie.

A 3 ans, une hématurie macroscopique spontanée permet le diagnostic de néphrite glomérulaire. Jusqu'en 1962, des analyses d'urines régulièrement pratiquées montrent la persistance du syndrome protéinurie-hématurie.

Puis on connaît mal l'évolution ; en effet, après le divorce des parents, Didier est confié à sa mère à l'âge de 8 ans et la surveillance médicale devient irrégulière ou inexistante. La scolarité est périodique et le développement intellectuel est retardé.

En 1967, à la suite d'une chute de bicyclette, la survenue d'une otorragie permet de mettre en évidence une hypoacousie bilatérale.

En novembre 1968, celui-ci découvre une hypertension artérielle à 19, une azotémie à 2,46 g/l, une protéinurie à 0,58 g/l, un culot urinaire contenant de nombreuses hématies. Un examen audiométrique confirme l'atteinte de la perception de façon bilatérale et symétrique, évoquant une atteinte congénitale. Ces diverses constatations motivent l'hospitalisation dans le Service de Pédiatrie de Monsieur le Docteur BLANCHARD (C. H. U. d'AMIENS).

III. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

1. La fratrie comporte deux enfants :

La sœur de Didier, Maryse, est née en 1945. Elle a présenté comme son frère, à l'âge de 3 ans, une hématurie. Il existe depuis, une protéinurie. Aucun examen clinique ou paraclinique n'a été possible. Il ne semble pas exister d'hypoacousie d'après l'interrogatoire du père.

2. Les parents :

- Le père, né en 1924, est apparemment bien portant.

- La mère, née le 24 août 1927, est décédée en novembre 1968, de néphropathie chronique urémique et hypertensive.

Dès l'âge de 9 ans, à la suite d'une scarlatine, une protéinurie est notée qui devait se révéler permanente.

A 18 ans, lors de la première grossesse, la protéinurie aurait paradoxalement disparu. La naissance de Maryse a lieu normalement, à terme.

A 23 ans, il n'y a pas d'hypertension artérielle ; quelques examens biologiques sont pratiqués et montrent : une azotémie normale, une protéinurie à 7 g/l et l'absence d'hématurie (les urines seraient rougeâtres de façon intermittente). L'audition est normale.

A 26 ans, elle est admise à l'Hôpital BROUSSAIS dans le Service du Professeur MILLIEZ pour hypertension artérielle, au deuxième mois de sa seconde grossesse.

- L'hypertension artérielle chiffrée à 19 s'accompagne de signes fonctionnels.
- Le fond d'œil est normal.
- Le télécœur est normal.
- une urographie intraveineuse montre un déficit d'injection du rein droit.
- Le Test d'ADDIS-HAMBURGER montre 82 000 hématies/mn.
- La clearance de l'urée (épreuve de VAN SLIKE) est à 145 et 108 %.
- L'épreuve à la phénol-sulfone-phtaléine montre une élimination de 70 % à 70 mn.

La grossesse évoluera sans incident jusqu'à la naissance de Didier.

De 1954 à 1967, la protéinurie persiste, variant de 3 à 5 g/l.

Dès 1963, l'hypertension artérielle est permanente ; en 1966, la maxima atteint 29 cm de mercure ; elle s'accompagne de céphalées, de sensation de mouches volantes ; on note une dyspnée d'effort modérée, une pollakiurie. A l'examen, on trouve une paralysie faciale droite discrète.

A partir de 1965, l'azotémie s'élève progressivement de 0,55 g/l jusqu'à 0,99 g/l en 1967.

En octobre 1967, l'aggravation clinique et biologique entraîne une seconde hospitalisation dans le Service du Professeur MILLIEZ.

La tension artérielle est à 27/17, son retentissement cardiaque et encéphalique est important. Les examens paracliniques montrent :

sang

Azotémie : 1,15 g/l
Kaliémie : 3,6 mEq/l
Cholestérolémie : 1,65 g/l
Protidémie : 66 g/l puis 57.

urines

Protéinurie : 2,60 g/24 H
Test d'ADDIS-HAMBURGER : hématies : 854/mn
leucocytes : 57 000/mn
Uroculture : négative.

clearance

de la créatinine : 15 ml/mn

Fond d'œil

au stade II.

Audiogramme

normal

La ponction biopsique est refusée.

Sous DIAZOXIDE intra-veineux, la tension artérielle descend à 16/8 et 19/11. Ces chiffres ne se modifient pas sous l'effet d'un traitement par le NEPRESSOL, l'ALDOMET et un régime HYPO-PROTIDIQUE SANS SEL.

Un an plus tard, la survenue d'un œdème aigu du poumon nécessite une troisième hospitalisation. La tension artérielle est à 23/12. Le bilan biologique montre

sang

une anémie à 2 600 000/mm³
une azotémie à 2,10 g/l
une natrémie à 140 mEq/l
une kaliémie à 4,7 mEq/l

urines

au culot : de nombreuses hématies et de nombreux cylindres granuleux

L'indication de l'hémodyalise chronique est rejetée.

L'évolution sera progressive vers l'insuffisance cardio-rénale irréversible marquée par l'apparition d'oedème des membres inférieurs, d'un frottement péricardique, de troubles digestifs, d'une polynévrite des membres inférieurs. L'azotémie s'élève jusqu'à 4,60 g/l alors que la diurèse diminue : 500 ml/24 H.

La malade décède en novembre 1968.

3. Les grands-parents paternels :

- Le grand-père, à 72 ans, est en bonne santé : non hypertendu. Il a subi une intervention sur le rein droit, à l'âge de 40 ans.

- La grand-mère, à 68 ans, est bien portante.

4. Une tante maternelle n'a pas de néphropathie connue.

IV. HOSPITALISATION DE P. . . DIDIER - le 27 mars 1969

1. Examen clinique :

Agé de 14 ans et 9 mois, Didier mesure 1,72 et pèse 59,700 kg.

L'état général est médiocre : pâleur intense, asthénie profonde ; il existe des troubles digestifs : anorexie globale, nausées fréquentes.

La température est le matin à 37°, le soir à 37°5.

L'hypertension artérielle est à 18/10, sans signe fonctionnel.

L'examen somatique ne montre pas de retentissement cardiaque de l'hypertension ; il existe quelques râles bronchiques diffus. Les fosses lombaires sont souples et indolores. Le reste de l'examen est normal ; il n'y a pas d'oedème.

2. Examens complémentaires.

a) Explorations biologiques

sang

Hémogramme : hématies 2 800 000 /mm³, valeur globulaire : 0,89, hématocrite 25, réticulocytes : 3 %, leucocytes : 7 200/mm³ dont polynucéaires neutrophiles : 65 %, éosinophiles : 5 %, basophiles : 0, lymphocytes : 20 %, monocytes : 10 %.

Vitesse de sédimentation : 1re heure : 72 mm
2e heure : 112 mm

Ionogramme plasmatique

sodium	: 141 mEq/l
chlore	: 108 mEq/l
potassium	: 6,9 mEq/l
Réserve alcaline	: 38 volumes %
Calcémie	: 89 mg/l
Phosphorémie	: 94 mg/l
Azotémie	: 2,62 g/l
Cholestérolémie	: 2,20 g/l
Lipides totaux	: 4,90 g/l
Protides totaux	: 62 g/l
Electrophorèse	
albumine	: 64 %
globulines alpha 1	: 4 %
alpha 2	: 15 %
béta	: 9 %
gamma	: 8 %
Uricémie	: 90 mg
Phosphatases alcalines	: 11 unités Bodansky

urines

Protéinurie	: 2 g/l soit 4 g/24 H
Urée	: 9 g/l soit 7 g/24 H
Test d'ADDIS-HAMBURGER	: 2 000 000 hématies/mn 77 000 leucocytes/mn
Bactériurie	: 160 000/mn
Ionogramme	
chlore	: 121 mEq/24 H
sodium	: 110 mEq/24 H
potassium	: 62 mEq/24 H

clearance à la créatinine endogène :

créatinémie	: 30 mg/l
clearance corrigée	: 6,3 ml

b) Examens radiologiques

L'image cardio-pulmonaire est normale

La radiographie de l'abdomen sans préparation ne montre pas de visualisation des ombres rénales. Il n'y a pas de calcification

c) Electrocardiogramme

Il est normal, à rythme sinusal régulier (90/mn), axe électrique de QRS à + 60° ; onde T très ample et pointue en V 3, V 4.

d) Examen ophtalmologique

Le fond d'œil et le cristallin sont normaux.

e) Audiogramme

Il montre un déficit de perception bilatéral et presque symétrique. Il n'y a pas de phénomène de recrutement.

3. Evolution :

a) Du 28 mars au 10 avril 1969 :

- Un traitement hypotenseur par l'ALDOMET (1/2 comprimé trois fois par jour) est entrepris, un REGIME HYPO-PROTIDIQUE SANS SEL est institué ; l'apport hydrique est fonction de la diurèse.

- Il prend 30 grammes de KAYEXALATE le 29 mars et le 11 avril.

- Cependant, l'aggravation est progressive sur le plan clinique et biologique : l'état général se détériore, l'anorexie s'accroît, les nausées et les vomissements sont de plus en plus fréquents.

- Le 29 mars, on note une première hématurie de moyenne abondance. L'apathie s'accroît ; des phases d'obnubilation surviennent.

- Le 31 mars, l'azotémie est à 3,09 g/l, l'ionogramme plasmatique montre : sodium : 141 mEq/l, chlore : 106 mEq/l, potassium : 5,1 mEq/l.

- Deux épisodes oligo-anuriques de 24 heures le 5 et le 10 avril altèrent encore les désordres biologiques :

Sang

Hémogramme : hématies : 3 000 000/mm³, hémato-
crite : 26, leucocytes : 8 300/mm³

Azotémie : 5,46 g/l

Ionogramme plasmatique :

sodium : 119 mEq/l

chlore : 73 mEq/l

potassium : 6,5 mEq/l

Réserve alcaline : 29 volumes %.

Urines

Urée : 6,4g/l soit 8 g/24 H

b) une dialyse péritonéale est mise en œuvre le
11 avril 1969.

	DEBUT	FIN
Poids en kilogrammes	58	50,2
Hématocrite	26	33
Azotémie g/l	5,46	2,20
Chlorémie mEq/l	73	99
Natrémie mEq/l	119	144
Kaliémie mEq/l	6,4	4
Réserve alcaline Vol. %	29	54

Bilan cumulatif : moins 2,640 litres,
Quantité de liquides perfusée : 58 litres.

c) Du 11 au 28 avril 1969

- L'état général est peu amélioré par la dialyse. Les constantes biologiques vont s'altérer à nouveau : dès le 16 avril, l'hématocrite est à 28, l'azotémie à 3 g/l, la natrémie à 120 mEq, la chlorémie à 72, la kaliémie à 5,5, la réserve alcaline à 41 Vol. %.

d) Du 28 avril au 28 mai 1969

- L'état général devient relativement satisfaisant, la tension artérielle maxima oscille entre 13 et 15, la minima entre 9 et 11, avec pincement de la différentielle.

- Pourtant, les altérations biologiques persistent :
hématocrite : entre 20 et 25, azotémie supérieure à 4 g/l, kaliémie oscillant entre 5,7 et 6,6 mEq/l.

- Le 28 mai, une nouvelle poussée d'insuffisance rénale survient, marquée cliniquement par une hypothermie à 35°6, une obnubilation progressive et biologiquement par un hématocrite à 17, une azotémie à 4,56 g/l, une hyperkaliémie à 7 mEq et une oligurie à 250 ml/24 H.

e) L'évolution

malgré la thérapeutique est alors irréversible :

- le 5 juin, on note l'apparition d'un syndrome hémorragique diffus. Les altérations biologiques sont maxima :
hémogramme : hématies : 1 450 000/mm³, hématocrite : 12, leucocytes : 9 800/mm³.

Vitesse de sédimentation : 1re heure : 153 mm
2e heure : 160 mm

Azotémie : 1,52 g/l

Ionogramme plasmatique

sodium : 139 mEq/l

chlore : 83 mEq/l

potassium : 7,6 mEq/l

Plusieurs hématuries surviennent. Un frottement péri-cardique est perçu

f) Le 15 juin, Didier décède après un coma de quelques heures.

La vérification anatomique est effectuée.

TEMPS THORACIQUE

- Pleurésie séro-fibrineuse bilatérale faite de liquide citrin.
- Aspect marbré des poumons avec lividités par plaques à la face antérieure et postérieure, identique aux sommets et aux bases. Les poumons sont lourds avec crépitation neigeuse sans zone densifiée pouvant faire évoquer un œdème bilatéral.
- Aspect de péricardite avec des dépôts d'aspect fibrineux en "langue de chat" et des petites brides recouvrant entièrement l'épicarde
- Cœur volumineux : le ventricule gauche est hypertrophié, la cavité ventriculaire droite dilatée. Les coronaires sont sinueuses avec un certain degré de hyalinosclérose.

TEMPS ABDOMINAL

- Ascite séro-fibrineuse abondante
- Tube digestif normal ; il n'existe pas d'ulcération de la muqueuse gastrique. Le foie et la rate sont normaux.
- Les reins sont petits (9 cm), mous et très pâles. Les voies excrétrices urinaires sont normales.

L'étude histologique (Professeur SMADJA) montre :

1) Reins

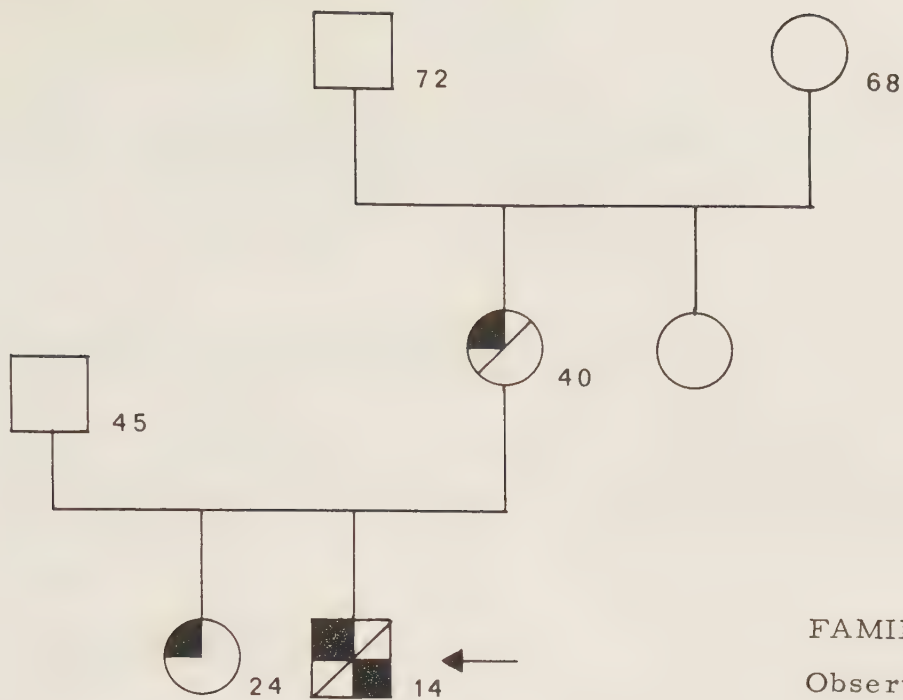
- La corticale est de taille réduite contenant des glomérules presque tous fibreux et transformés en "pains à cacheter".
- Il existe de nombreuses dilatations tubulaires souvent sous-corticales revêtant l'aspect des granulations de BRIGHT.
- La médullaire est, elle aussi, fibreuse avec quelques tubes dilatés pseudo-thyroïdiens et quelques infiltrats inflammatoires.
- Cet aspect est celui d'une néphrite chronique mixte ayant perdu toute spécificité étiologique.

2) Cœur

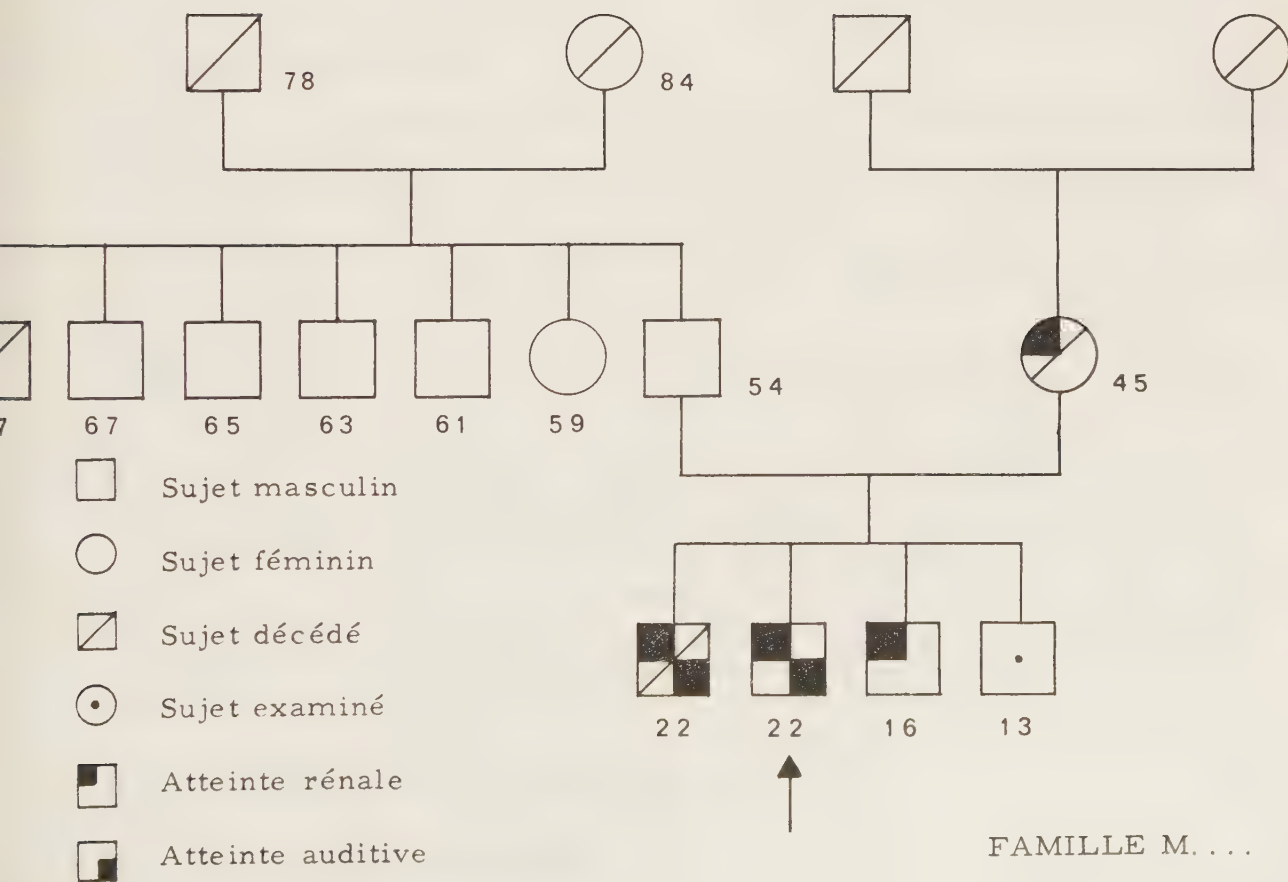
- Il n'y a pas de lésion du myocarde.
- Le prélèvement coronaire montre quelques lésions d'endartérite fibreuse modérée, surtout au niveau des troncs les plus importants.

Au total,

Il s'agit d'un garçon de 14 ans, décédé d'une insuffisance rénale, qui présentait une protéinurie et une hématurie depuis l'âge de trois ans et chez qui l'on a découvert fortuitement une surdité de perception à l'âge de 13 ans. Son unique sœur est également hématurique et protéinurique, sa mère est décédée d'une insuffisance rénale à l'âge de 40 ans. Cet ensemble de tare rénale familiale et de surdité de perception permet de poser le diagnostic de Syndrome d'ALPORT.



FAMILLE P....
Observation N° 2



FAMILLE M....
Observation N° 3

Chiffres : Age au moment
de l'examen ou du décès.

OBSERVATION N° 3 : M. . . ANDRE

I. CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE :

Le premier incident urinaire est une hématurie qui persiste jusqu'à l'âge de 6 ans (1957) ; à l'âge de 10 ans, un examen systématique découvre une protéinurie qui se révèle permanente lors d'examens successifs, mais l'enquête étiologique reste longtemps négligée.

II. ANTECEDENTS PERSONNELS :

M. . . André, né le 13 avril 1947, est le deuxième enfant d'une fratrie de quatre.

Il subit les vaccinations habituelles de la première enfance ; l'énurésie puis la protéinurie ne perturbent ni la scolarité ni la formation professionnelle. La croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire ont été normaux.

En 1966, la protéinurie entraîne la réforme militaire.

En 1968, une diminution de l'acuité auditive est notée pour la première fois.

En février 1969, André se plaint d'une asthénie importante qu'il rattache à un surmenage professionnel jusqu'au jour où il note une bouffissure de la face au réveil puis des œdèmes des membres inférieurs. Il consulte alors son médecin qui retrouve la notion d'une polyurie-polydipsie depuis un an et d'un amaigrissement de 15 kg en quelques mois. La tension artérielle est à 20/12 ; la rétention hydrosodée est importante comme le prouvent les œdèmes des membres inférieurs, l'encombrement des bases pulmonaires responsable de la dyspnée, les céphalées témoin d'un œdème cérébral. Le reste de l'examen somatique est négatif. Les examens complémentaires mettent en évidence une azotémie à 2,24 g/l, une albuminurie à 3,80 g/24 H, au test d'ADDIS-HAMBURGER : 190 000 hématies/mn, 18 000 leucocytes/mn, au culot de centrifugation on note l'existence de germes. Le régime sans sel entraîne la régression rapide des œdèmes, la disparition de la dyspnée, une baisse partielle de l'hypertension à 16/10. Malgré le résultat satisfaisant, une hospitalisation est décidée en vue d'un bilan complet.

III. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

1. Les parents :

a) Le père, Joffre, né en 1915 est bien portant ;

les examens urinaires pratiqués en avril 1969 montrent : absence de protéinurie, test d'ADDIS-HAMBURGER : inférieur à 500 hématies/mn, cytologie normale. Il n'y a pas d'hypoacousie cliniquement décelable.

b) La mère Jeannette, âgée de 45 ans, également bien portante, a présenté au cours des grossesses plusieurs épisodes albuminuriques, en particulier avant la naissance d'André. Elle a été examinée en avril 1969 : l'acuité auditive est normale. Les examens urinaires montrent l'absence de protéine, 500 hématies/mn et 3 100 leucocytes/mn, au test d'ADDIS-HAMBURGER, aucune anomalie cytologique.

2. La fratrie comprend 3 frères :

a) Daniel, né en 1945, est décédé en 1967 par insuffisance rénale.

Il a été hospitalisé une première fois en août 1965 dans le Service du Professeur HAMBURGER pour une néphropathie sévère caractérisée par une protéinurie de 4 mg/mn et une hématurie microscopique de 350 000 hématies/mn. L'azotémie atteignait 2,20 g/l. Un audiogramme montrait une atteinte bilatérale de type congénital de l'oreille interne. Une seconde hospitalisation en octobre 1966 confirmait la gravité de l'insuffisance rénale et le décès survenait en janvier 1967, à l'âge de 22 ans.

b) Didier, né en 1953, a été admis à l'Hôpital NECKER en juillet 1967. Il présentait une protéinurie à 1 mg/mn et une hématurie à 610 000 hématies/mn, mais il n'existait pas de signes d'insuffisance rénale. Une biopsie rénale montrait des altérations discrètes des glomérules et de nombreuses cellules spumeuses. Le diagnostic de syndrome d'ALPORT avait été posé.

Depuis cette hospitalisation, il est suivi régulièrement par le médecin traitant : protéinurie : 2 g/l en janvier 1969.

En juillet 1969, les examens biologiques donnaient les résultats suivants : azotémie : 0,29 g/l, protéinurie : 0,92 g/l, test d'ADDIS-HAMBURGER : hématies/mn : 7 300, leucocytes /mn : 1 100, Clearance de la créatinine endogène : 104 ml, clearance de l'urée : 92 ml.

c) Michel, né en 1956, ne présente pas de protéinurie.

En juillet 1969 : protéinurie : 0, azotémie : 0,20 g/l, hématies : inférieures à 500/mn.

3. Les grands-parents :

a) Maternels :

Le grand-père est décédé accidentellement à l'âge de 25 ans.

La grand-mère est décédée à l'âge de 72 ans, après avoir présenté une hémiplégie.

b) Paternels :

Le grand-père et la grand-mère sont décédés à 78 et 84 ans.

On ne retrouve chez aucun des grands-parents la notion de surdité familiale.

IV. PREMIERE HOSPITALISATION D'ANDRE, le 31 mars 1969.

André est admis à la Clinique Médicale B du Centre Hospitalier d'AMIENS (Service de Monsieur le Professeur QUICHAUD) pour bilan d'une néphropathie familiale.

1. Examen clinique :

Il s'agit d'un homme de 22 ans, mesurant 1,78 m et pesant 65,400 kg. L'état général est assez bon, malgré l'amaigrissement. Il n'y a pas de troubles digestifs. L'appétit est normal. Les conjonctives sont décolorées. La tension artérielle est à 15/8, la température normale. L'examen somatique est satisfaisant par ailleurs : les fosses lombaires sont libres ; il n'y a pas d'œdèmes périphériques.

2. Examens para-cliniques :

a) Biologie sanguine :

Hémogramme : hématies : 2 950 000/mm³, valeur globulaire : 0,94, hématocrite : 29, réticulocytes : 5 %
leucocytes : 10 300/mm³, polynucléaires neutrophiles : 61 %, éosinophiles : 1 %, basophiles : 0, lymphocytes : 36 %, monocytes : 2 %.

Vitesse de sédimentation : 1re heure : 122 mm
2e heure : 131 mm

Azotémie : 2,20 g/l

Glycémie : 1,07 g/l

Cholestérolémie : 2,82 g/l

Uricémie : 75 mg/l

Ionogramme plasmatique

natrémie : 138 mEq/l

chlorémie : 110 mEq/l

kaliémie : 6,4 mEq/l

Réserve alcaline	: 38 volumes %
Calcémie	: 100 mg/l
Phosphorémie	: 77 mg/l
Protidémie	: 61 g/l
Electrophorèse	
albumine	: 47 %
globulines alpha 1	: 5 %
alpha 2	: 20 %
béta	: 12 %
Gamma	: 16 %

Biologie urinaire :

Protéinurie	: 2 g/l soit 5 g/24 H
Urée	: 9 g/l soit 23 g/24 H
Ionogramme	
chlore	: 70 mEq/24 H
sodium	: 47 mEq/24 H
potassium	: 110 mEq/24 H
Calciurie	: 57 mg/24 H
Phosphaturie	: 700 mg/24 H
Test d'ADDIS-HAMBURGER	: 125 000 hématies/mn 34 000 leucocytes/mn
Absence de germe à l'examen direct.	
Culture négative.	

Clearance de VAN SLYKE :

clearance maxima de l'urée	: 7,2 ml/mn
clearance de la créatinine endogène	: créatinémie : 98 mg/l clearance : 13,2 ml/mn

b) Electrocardiogramme :

Le rythme est sinusal à 80/mn, l'axe électrique de QRS à + 30° ; l'onde T est ample dans les dérivations précordiales, notamment en V2 où elle atteint 12 mm. Il n'y a pas de troubles de la conduction.

c) Examen ophtalmologique :

La papille est de coloration normale, à bords nets ; les vaisseaux sont normaux (calibre artériel / calibre veineux : 1/3) La rétine présente des exsudats disséminés en étoile, à prédominance postérieure. Il n'y a pas d'œdème, pas d'hémorragie. La pression de l'artère rétinienne minima est à 35. Cet aspect est identique pour les deux yeux. L'acuité visuelle est diminuée : œil droit : 3/10, œil gauche : 4/10, en rapport avec une myopie. Il n'y a pas d'anomalie du cristallin à l'étude à la lampe à fente.

d) Examens radiologiques :

L'image thoracique est normale.

Les radio-tomographies des loges rénales montrent une visualisation imparfaite des silhouettes rénales ; du côté droit l'ombre du rein semble néanmoins normale.

La cystographie rétrograde met en évidence une vessie normale, sans reflux ni résidu post-mictionnel.

e) Audiogramme :

Il existe un déficit bilatéral à prédominance gauche, tant de transmission que de perception, en particulier pour les sons graves.

L'étude vestibulaire est normale.

V. EVOLUTION :

Sous l'effet d'un régime sans sel strict et d'un apport hydrique fonction de la diurèse, l'état général s'améliore.

Cependant, malgré la transfusion de deux culots globulaires de 500 cm³ et la prise de 20 g de KAYEXALATE, les perturbations biologiques sont peu modifiées le 5 avril.

Hémogramme : hématies : 3 700 000/mm³, leucocytes : 8 300/mm³, hématokrite : 33.

Azotémie : 1,72 g/l

Ionogramme Plasmatique

natrémie : 142 mEq/l

chlorémie : 113 mEq/l

kaliémie : 7 mEq/l

André sort rapidement avec un régime identique et la prescription d'injections de DECA-DURABOLIN 50 tous les 10 jours.

VI. DEUXIEME HOSPITALISATION, le 10 avril 1969 :

Ce second séjour est motivé par l'altération rapide de l'état clinique : asthénie intense, hypertension artérielle à 19/10, apparition de troubles digestifs : hoquets et vomissements.

Le 9 avril, les perturbations biologiques sont aggravées :

hématokrite : 38

azotémie : 2,06 g/l

ionogramme plasmatique

natrémie : 136 mEq/l

chlorémie : 101 mEq/l

kaliémie : 7,8 mEq/l

Il reçoit 50 g de KAYEXALATE.

La sortie est rapidement autorisée, sous réserve d'une surveillance stricte de l'état biologique et en prévoyant à nouveau la prise de KAYEXALATE.

VII. DU 12 AVRIL AU 11 JUIN 1969.

Durant deux mois, un traitement identique est poursuivi, associé à l'ALDOMET : 1 à 3 comprimés selon la tension artérielle. L'état clinique se stabilise ; la biologie est contrôlée très régulièrement.

	14 avril	17 avril	24 avril	7 mai	22 mai	4 juin
tension artérielle		18/10	19/12		17/10	
hématocrite		35	32	31	27	25
azotémie		1,82	1,96	1,94		2,07
natrémie		140	140	146	143	152
chlorémie	101	96	98	95	90	95
kaliémie	6,2	6,6	5,8	5,8	6,5	6

VIII. TROISIEME HOSPITALISATION : le 11 juin 1969.

Un séjour de 48 heures permet la transfusion de deux culots globulaires de 500 cm³, rendue nécessaire par une diminution de l'hématocrite. La tension artérielle est à 21/12 en position couchée et 19/12 en position verticale. L'examen cardio-pulmonaire et l'examen neurologique sont normaux.

24 heures après la transfusion, un bilan biologique montre des altérations encore importantes :

Sang

Hémogramme : hématies : 2 900 000/mm³, hématocrite : 26, hémoglobine : 85 g/l, leucocytes : 5 200/mm³, dont polynucléaires neutrophiles : 60 %, éosinophiles : 2 %, basophiles : 0, lymphocytes : 31 %, monocytes : 5 %, cellules plasmocytaires : 2 %.

azotémie : 2,28 g/l

Ionogramme plasmatique

natrémie : 145 mEq/l

chlorémie : 95 mEq/l

kaliémie : 4,4 mEq/l

Réserve alcaline : 56 volumes %.

Urines

Diurèse	: 1 750 ml/24 H
Protéinurie	: 2,5 g/l soit 4 g/24 H
Urée	: 7 g/l soit 12 g/24 H
Ionogramme	
chlore	: 38 mEq/24 H
sodium	: 112 mEq/24 H
potassium	: 33 mEq/24 H

IX. QUATRIEME HOSPITALISATION - le 3 juillet 1969.

Une nouvelle hospitalisation est motivée par l'altération des résultats biologiques du 1er juillet :

Hématocrite	: 22
Azotémie	: 2,40 g/l
Ionogramme	
natrémie	: 141 mEq/l
chlorémie	: 92 mEq/l
kaliémie	: 6 mEq/l

La tension artérielle reste, malgré l'ALDOMET, à 21/12 en décubitus et 19/12 en station debout.

Les examens complémentaires confirment la gravité des altérations biologiques :

Sang

Hématocrite	: 22
Azotémie	: 2,40 g/l
Glycémie	: 1,22 g/l
Ionogramme	
natrémie	: 134 mEq/l
chlorémie	: 90 mEq/l
kaliémie	: 5,6 mEq/l

3 culots globulaires permettent d'élever l'hématocrite à 26.

Clearances

clearance à la créatinine endogène :	
créatinémie	: 82,5 mg/l
clearance	: 9,4 ml/mn.
épreuve de VAN SLYKE	: 4,73 % de la normale (3,56 ml/mn).

Le 6 juillet, surviennent : un épisode d'hyperthermie à 40° avec une poussée hypertensive à 25/15, des gingivorragies et des troubles digestifs majeurs (vomissements, diarrhée).

Le 16 juillet, l'hématocrite est à 21, l'azotémie à 4,20 g/l, l'ionogramme : natrémie : 134 mEq/l, chlorémie : 83 mEq/l, kaliémie : 5,9 mEq/l.

Le stade terminal de l'insuffisance rénale paraît atteint ; André est transféré à L'Hôpital NECKER, dans le Service du Professeur HAMBURGER, le 21 juillet 1969, en vue d'une hémodialyse.

La première séance d'hémodialyse a lieu le 28 juillet, ensuite, les séances sont renouvelées 3 fois par semaine.

En octobre 1969, survient une polynévrite des membres inférieurs nécessitant une vitaminothérapie B et des perfusions répétées d'acides aminés.

Cette complication va régresser au cours d'un séjour en convalescence à Evian.

Depuis, nous ignorons l'évolution mais nous avons appris qu'il a bénéficié d'une transplantation rénale.

En Conclusion :

Chez un homme de 22 ans, présentant une protéinurie découverte à l'âge de 10 ans, on pose le diagnostic de syndrome d'ALPORT sur la gravité de l'atteinte rénale, l'association à une hypoacousie et à des antécédents familiaux caractéristiques.

OBSERVATION N° 4 : I... ADRIENNE

I. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Une protéinurie est découverte à l'âge de 19 ans, au cours de la première grossesse, mais elle disparaît après l'accouchement. Intermittente au cours des grossesses ultérieures, elle deviendra permanente à l'âge de 64 ans.

II. ANTECEDENTS PERSONNELS :

Née le 23 septembre 1905, Adrienne I... a une enfance sans incident pathologique notable, hormis une surdité modérée dont la date de survenue est imprécise.

Elle se marie en 1924. La première grossesse s'accompagne d'une protéinurie. En 1927, la seconde grossesse se déroule normalement ; la protéinurie qui avait disparu après le premier accouchement ne réapparaît pas. Par contre, à 25 ans, la troisième grossesse se complique d'une protéinurie. On note son absence lors de la quatrième grossesse.

Enfin, en 1935, la dernière grossesse s'accompagne d'une protéinurie qui disparaît à nouveau jusqu'en 1969. Entre temps, en 1962, Adrienne I... est admise à l'Hôpital BICETRE pour une angine ; il n'est pas noté de protéinurie ni d'autres anomalies urinaires. La tension artérielle est à 17.

De 1962 à 1967, on note une aggravation progressive de la surdité.

En 1967, des vertiges et des céphalées apparaissent.

C'est au début de 1969, que sont notés pour la première fois des œdèmes malléolaires bilatéraux ; la protéinurie est dès lors permanente malgré le régime sans sel et le traitement antibiotique. En décembre 1969, la tension artérielle se maintient à 18/9, la protéinurie oscille entre 0,60 g/l et 1,20 g/l ; l'azotémie est de 0,60 g/l.

III. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

a) Les parents :

1. La mère est décédée à 76 ans ; elle présentait une surdité apparue dès l'âge de 60 ans ; on ne connaît pas la raison du décès.

Sa sœur est décédée, sans enfant, en 1940, d'un cancer de l'estomac.

2. Le père est mort à 75 ans, l'interrogatoire n'a pas permis de mettre en évidence une néphropathie avec surdité.

b) La fratrie comprend 3 autres enfants :

1. Raymond, né en 1903, a fait son service militaire. Il est décédé à l'âge de 38 ans accidentellement. Il a un fils actuellement âgé de 30 ans qui a un garçon de 8 ans. Tous deux sont en bonne santé. #

2. Madeleine, née en 1914, ne présente pas de néphropathie. Son unique grossesse s'est déroulée normalement. Sa fille et son petit-fils, âgé de 16 ans, sont en bonne santé.

3. Marcelle, née en 1920, est mariée sans enfant. Elle est hospitalisée à ANGOULEME pour une polyarthrite chronique évolutive et ne présente à notre connaissance ni atteinte auditive, ni atteinte rénale.

c) Les enfants :

1. Guy est né en 1924 après une grossesse compliquée d'une protéinurie.

A l'âge de 3 ans, on découvre une hématurie avec protéinurie. Une surdité dite "constitutionnelle" est également notée dès l'enfance.

A l'âge de 20 ans, une hypertension artérielle et une hyperazotémie apparaissent.

A l'âge de 24 ans, Guy décède par insuffisance rénale.

2. Bernard est né en 1927 après une grossesse normale. Il est actuellement bien portant ; ses deux enfants : un garçon de 18 ans et une fille de 12 ans, sont en bonne santé.

3. Pierre est né en 1930 après une grossesse compliquée de protéinurie. Il est décédé accidentellement en Indochine, à l'âge de 21 ans. Il ne présentait ni surdité, ni néphropathie.

4. Claude est né en 1932, après une grossesse normale. Il est décédé à l'âge de 26 ans par insuffisance rénale globale.

Il présentait une surdité constatée dès l'enfance et une protéinurie découverte à l'âge de 18 ans.

5. Jean, né en 1935, après une grossesse compliquée de protéinurie, présentait une néphropathie albuminurique et hématurique. Une surdité avait été constatée dès l'enfance. Il est décédé à l'âge de 16 ans à l'Hôpital de CAEN par insuffisance cardiaque au cours d'une poussée œdémateuse et hypertensive.

IV. HOSPITALISATION DE ADRIENNE I. . . , le 19 janvier 1970.

(Service de Monsieur le Professeur QUICHAUD, Centre Hospitalier d'AMIENS).

1. Examen clinique :

Madame Adrienne I. . . , âgée de 65 ans, mesure 1,55 m et pèse 70 kg.

L'état général est satisfaisant.

Des vertiges et des céphalées témoignent de l'hypertension artérielle à 21/12.

Une surdité bilatérale est notée alors que le reste de l'examen neurologique est normal.

L'examen des autres appareils est normal : les fosses lombaires notamment et les trajets urétéraux sont indolores.

2. Examens complémentaires.

a) Les examens biologiques montrent sous régime normalement salé :

sang :

Hémogramme : hématies : 5 100 000, hématocrite : 44 %
hémoglobine : 96 %, leucocytes : 6 000, polynucléaires
neutrophiles : 52 %, éosinophiles : 2,5 %, basophiles :
0, lymphocytes : 32,5 %, monocytes : 13 %.

Plaquettes : 140 000/mm³

Taux de Prothrombine : 70 %

Vitesse de sédimentation : 1re heure : 16 mm
2e heure : 52 mm

Temps de saignement : 3 mn

Temps de coagulation : 8 mn

Azotémie : 0,50 g/l

Glycémie : 1,16 g/l

Réserve alcaline : 49 volumes %

Ionogramme plasmatique

natrémie : 143 mEq/l

chlorémie : 108 mEq/l

kaliémie : 4 mEq/l

Calcémie : 98 mg/l

Phosphorémie : 30 mg/l

Cholestérol total : 3,21 g/l, estérifié : 2,35 g/l
rapport : 0,73

Phosphatases alcalines : 2,5 unités BODANSKI.

Lipides totaux : 8,80 g/l

Protides totaux : 75 g/l
Electrophorèse
albumine : 60 %
globulines alpha 1 : 14 %
alpha 2 : 13 %
béta : 6 %
gamma : 7 %

urines

Protéïnurie : 2,25 g/24 H
Urée : 18,80 g/24 H
Ionogramme
chlore : 94 mEq/24 H
sodium : 87 mEq/24 H
potassium : 45 mEq/24 H
Test d'ADDIS-HAMBURGER
2 250 hématies/mn
3 300 leucocytes/mn
Cytobactériologie : négative
Electrophorèse urinaire
albumine : 77 %
globulines alpha 1 : 6 %
alpha 2 : 7 %
béta : 7 %
gamma : 10 %
Densité urinaire : 1 010 après 10 unités
de POST-HYPOPHYSE

b) L'électrocardiogramme :

Il est sensiblement normal : rythme sinusal à 75/mn, axe électrique de QRS à + 20°, complexe de transmission en V 2, absence de troubles majeurs de la repolarisation.

c) L'examen ophtalmologique

Il ne met pas en évidence d'anomalie du cristallin. L'acuité visuelle est pour l'œil droit à 8/10, pour l'œil gauche à 10/10. L'examen du fond d'œil est au stade II. La pression artérielle minima est à 60.

d) L'urographie intra-veineuse avec cystographie
montre un rein gauche un peu bosselé, sans déformation pyélo-calicielle. Il n'y a pas de lithiase. Les reins apparaissent de taille normale. La vessie est normale ainsi que le col vésical.

e) L'audiogramme :

Il met en évidence une surdité de transmission et de perception, tant à droite qu'à gauche.

f) Ponction biopsie rénale :

"La biopsie ne comporte que 2 glomérules, l'un d'entre eux est le siège d'une hyalinose partielle avec une synéchie. L'autre ne montre qu'une collagénisation discrète des basales capillaires. Le tissu interstitiel est assez nettement fibreux avec un infiltrat modéré par des cellules rondes. Ces lésions, nullement spécifiques correspondent à une néphrite mixte peu avancée".

(Professeur SMADJA)

Madame I. . . Adrienne quitte le Service le 25 janvier 1970 avec un traitement comprenant :

- régime sans sel,
- SERPASIL : 2 comprimés,
- ALDOMET : 3 comprimés.

V. EVOLUTION

L'hypertension artérielle est bien supportée, ne dépassant pas 20 de maxima. L'azotémie est inférieure à 1g/l, la protéinurie voisine de 1 g/l.

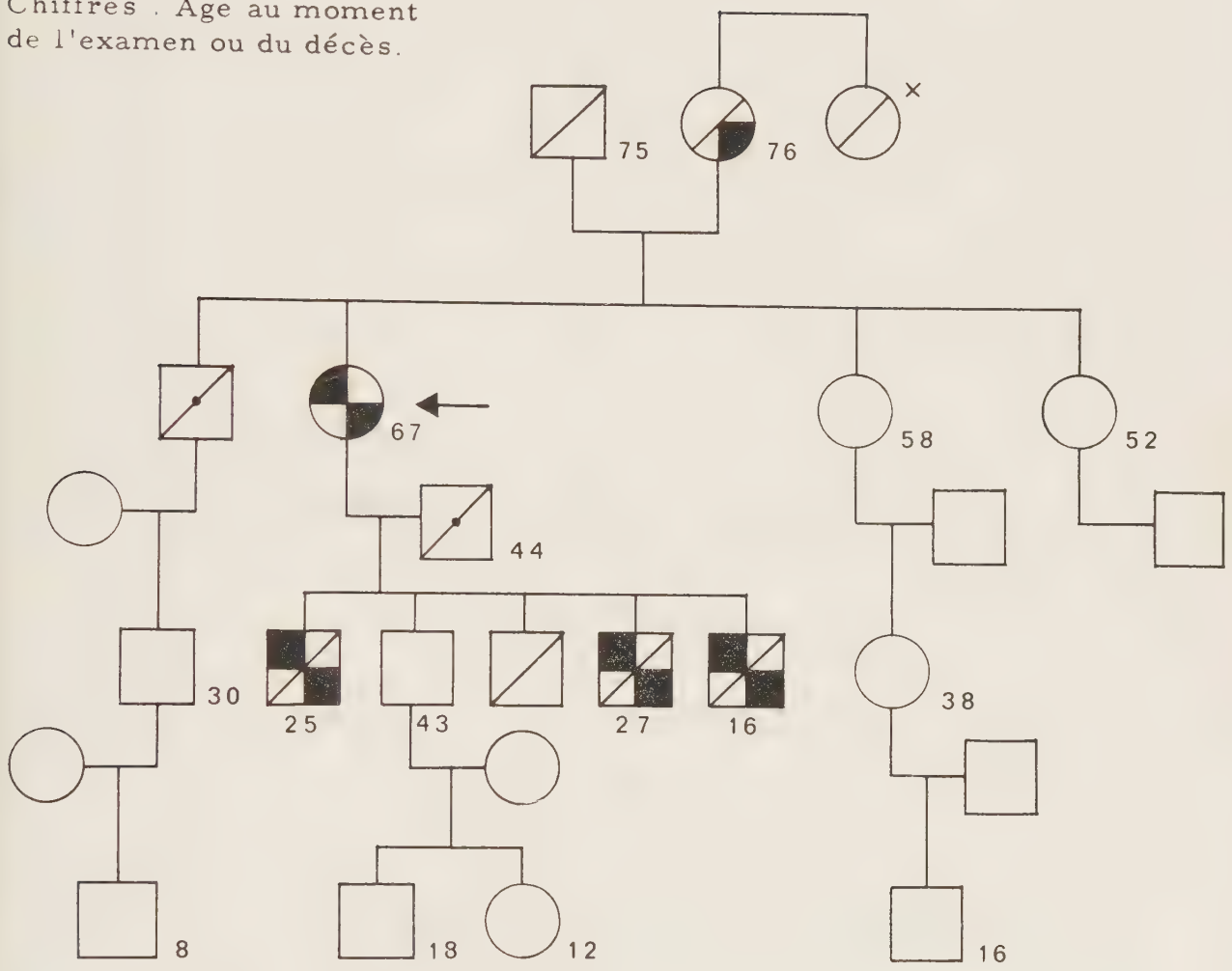
Madame I. . . est en bon état général et n'a pas accepté de refaire un bilan rénal un an après sa première hospitalisation.

Au total,

Une enquête familiale, facilitée par l'atteinte rénale grave de 3 des 5 enfants, a permis de poser avec certitude le diagnostic de forme féminine du syndrome d'ALPORT chez cette femme de 65 ans, d'autant qu'existe une surdité familiale héréditaire.

-  Sujet masculin
-  Sujet féminin
-  Sujet décédé
-  Sujet examiné
-  Atteinte rénale
-  Atteinte auditive
-  Décès accidentel

Chiffres . Age au moment de l'examen ou du décès.



FAMILLE I....
Observation N° 4

DESCRIPTION DE LA MALADIE

Dans les pages qui suivent, un tableau résume cinquante observations qui illustrent la diversité des circonstances de découverte, le délai parfois long entre la première manifestation du syndrome et la date du diagnostic.

	Auteurs	Sexe	Première Manifestation du synrome	Age	Circonstances du diagnostic	Age
	SOHAR (199)	M	surdité	9	hématurie protéïnurie	16
	HAMBURGER (96)	M	énurésie	enfance	protéïnurie	15
	GOBIN (84)	F	surdité	10	protéïnurie	17
		M	protéïnurie	10	insuffisance rénale	16
	KLOTZ (114)	M	surdité	15	insuffisance rénale	17
	CHAPELL (40)	F	hématurie ma- croscopique	enfance	insuffisance rénale	7
		M	"	2	hématurie	4
	J. MARIE (131)	M	protéïnurie	8	syndrome né- phrotique	9
		M	protéïnurie	11	insuffisance rénale	15
		M	protéïnurie	9	"	13
	CASTLEMAN (38)	M	surdité	enfance	pyurie	20
	METTIER (136)	M	hématurie	9	insuffisance rénale	21
		M	protéïnurie	19	insuffisance rénale	28
	DARMON (57)	M	néphrite	8	insuffisance rénale	15
	MULROW (144)	M	protéïnurie	21	hématurie macroscopique	32

	BROWNELL (32)	M	lenticône antérieur	21	détérioration de la vue	27
	TILIAKOS (205)	M	oedèmes et hématurie- protéïnurie	4	insuffisance rénale	16
	VAN BUCHEM (209)	M	hématurie	15	insuffisance rénale débutante	21
	CALLIS (35)	M	hématurie macroscopique	2	insuffisance rénale	13
			hématurie macroscopique	4	insuffisance rénale	13
	HURIET (104)	M	protéïnurie	13	insuffisance rénale	13
		M	néphrite	9	"	16
		M	protéïnurie	2	"	23
	JARRIAU (107)	M	néphrite	4	insuffisance rénale	9
	JOHNSON (108)	M	surdité	2	insuffisance rénale	17
	VAN ACKER(208 (208)	M	protéïnurie hématurie	5	glomérulonéphri- te chronique	12
	BURGUET (34)	M	protéïnurie	12	insuffisance rénale	17
		M	protéïnurie	3	hématurie- protéïnurie	11
	DUBACH (65)	M	néphrite	2	protéïnurie hématurie	12
	BERTOLO (20)	M	surdité	8	protéïnurie hématurie	14
	BETTEZ (26)	M	protéïnurie oedèmes	19	insuffisance rénale	24
	CALMETTES	M	protéïnurie	7	insuffisance	21

	CRAWFURD (54)	M	insuffisance rénale	20	Insuffisance rénale	20
		M	hématurie macroscopique	9	protéïnurie hématurie	13
		M	"	8	"	23
	GEKLE (82)	M	hématurie macroscopique	3	insuffisance ré- nale débutante	12
	KNEPSHIELD (116)	F	œdèmes	13	syndrome néphrotique	13
	SCHREINER (190)	M	néphrite	enfance	insuffisance rénale	18
	WINTER (217)	M	protéïnurie	5	insuffisance rénale	22
	FUJITA (78)	M	surdité	12	protéïnurie hématurie	15
		M	"	11	"	11
		M	protéïnurie et lenticône	18	insuffisance rénale	19
		M	protéïnurie	14	insuffisance rénale	16
	DELEPIERRE (59)	M	hématurie macroscopique	6 mois	protéïnurie hématurie	3
		M	"	18 mois	hématurie isolée	2
	DEMARCO (60)	M	protéïnurie	15	insuffisance rénale	23
	SCHNEEGANS (188)	M	protéïnurie	2	insuffisance rénale	9
	CAS PERSONNELS	M	protéïnurie	1	protéïnurie hématurie	12
		M	hématurie macroscopique	3	insuffisance rénale	14
		M	protéïnurie	10	"	22

DESCRIPTION DE LA MALADIE

ROYER (179) fixe l'âge de début de la maladie entre 6 et 10 ans, grâce à des études systématiques faites dans des fratries dont l'un des parents est atteint.

I. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

L'atteinte rénale est l'élément essentiel du syndrome clinique et conditionne les circonstances de découverte.

Deux éléments sont fréquemment retrouvés :

- la protéinurie
- l'insuffisance rénale du sujet jeune.

1. La protéinurie existe environ dans les 3/4 des cas de Syndrome d'ALPORT.

Bien qu'il s'agisse en fait d'un symptôme recherché systématiquement lors d'examens de dépistage et au cours ou au décours de nombreuses affections, sa découverte est rarement précoce ; pourtant, quelques auteurs ont pu la mettre en évidence très tôt : REYERSBACH (171) en décrit deux cas au 6e et au 12e mois de la vie ; CHAPPELL (40) rapporte l'observation d'un enfant de 3 ans ; enfin, CALLIS (35) celle d'un nourrisson de 6 mois.

L'albuminurie n'est retrouvée qu'en milieu scolaire ou au centre de sélection militaire (47-144-131-95-observation n° 1), alors que sa recherche systématique, avant les vaccinations, s'est révélée négative.

La protéinurie, dont il ne faut pas négliger la valeur n'est cependant pas toujours le symptôme qui conduit au diagnostic : isolée ou intermittente (144), elle est négligée ; sa nature familiale et héréditaire n'inquiète pas toujours à tel point que COHEN-SOLAL (47) a pu rapporter l'atteinte rénale découverte lors d'une vaccination chez 6 membres d'une même fratrie.

Ainsi, malgré la fréquence des examens d'urines, voire même de la découverte d'une protéinurie, le diagnostic n'est pas toujours posé précocément.

2. L'insuffisance rénale reste donc très souvent le premier élément du diagnostic. Elle entraîne alors une hospitalisation pendant laquelle la notion familiale de néphropathie sera évoquée, ou même signalée par la famille.

3. Les autres symptômes urinaires sont rarement des circonstances de découverte hormis l'hématurie macroscopique. On a trop souvent tendance à la considérer comme passagère et bénigne si le bilan biologique et radiologique est normal. En d'autres cas, on l'interprète, comme étant le témoin d'une glomérulo-néphrite. Ce ne sera que lors de l'évolution vers l'insuffisance rénale que l'on accordera de la valeur à ce premier signe (136-47-observation n° 2).

4. La surdité, second élément du syndrome d'ALPORT est un symptôme inconstant et beaucoup moins fréquent que les signes rénaux. Cette hypoacousie atteint surtout les hautes fréquences ; sa découverte chez l'enfant devrait faire rechercher systématiquement la notion d'un syndrome d'ALPORT et sa traduction rénale. JUNOD (109) considérant 16 cas de syndrome d'ALPORT, la met en évidence 6 fois par l'audiométrie et 10 fois, l'entourage la signale.

Sa date de survenue est mal précisée ; on parle fréquemment de surdité remontant à l'enfance. Sa confirmation clinique ou audiométrique est souvent tardive : entre 12 et 18 ans d'après les cas de JUNOD (109).

Cependant, la surdité garde une valeur diagnostique fondamentale en cas de découverte simultanée d'une anomalie urinaire d'autant plus que le caractère héréditaire de l'hypoacousie est volontiers signalé par la famille.

Ainsi, on peut considérer comme circonstances de découverte du syndrome d'ALPORT :

- La présence d'une protéinurie associée ou non à une hématurie, surtout s'il existe une notion héréditaire familiale de tare rénale.
- L'insuffisance rénale de sujet jeune, à caractère familial.
- enfin, l'association d'anomalies urinaires et de surdité héréditaire.

Quelles que soient les circonstances, elles imposent une enquête familiale systématique que tous les auteurs considèrent indispensable devant toute symptomatologie rénale.

En fait, l'absence de signes fonctionnels particuliers excepté la surdité qui apparaît, selon HAMBURGER (95) après la néphropathie, permet une évolution latente, souvent longue. Le diagnostic est souvent posé tardivement chez le premier sujet atteint d'une fratrie. L'absence de traitement préventif ôte cependant beaucoup d'intérêt à un diagnostic précoce.

II. LES CRITERES DIAGNOSTIQUES.

A. L'ATTEINTE RENALE

1. L'hématurie :

Elle fait partie de la définition de la maladie. Son caractère permanent est fondamental ; il est reconnu par presque tous les auteurs certains cependant, admettent son intermittence (102-216).

Elle inaugure souvent la maladie ; qu'il s'agisse d'un signe révélateur lorsqu'elle est macroscopique, ou de l'élément essentiel d'un bilan systématique lorsqu'elle est microscopique.

Remarquable par sa permanence, elle l'est aussi par la variabilité de son chiffre, influencée par les poussées propres à l'affection le plus souvent provoquées par des infections streptococciques rhinopharyngées ou otitiques. Elle est influencée par le repos de façon moins spectaculaire que la protéinurie.

La décapsulation rénale n'atténue pas son débit (139). ALPORT (5) signalait également son augmentation après ingestion de certains aliments : fraises, raisins ou autres.

L'hématurie reste longtemps bien tolérée. L'anémie n'apparaît que tardivement. en rapport avec l'insuffisance rénale globale.

Chez la femme, l'hématurie reste presque toujours microscopique, à des chiffres très inférieurs à ceux retrouvés chez l'homme atteint.

2. La protéinurie

Elle accompagne presque toujours l'hématurie, mais s'efface le plus souvent dans le tableau clinique. Son intérêt diagnostique est évidemment considérable étant donné la simplicité de sa découverte et la pratique courante de l'analyse d'urine. On la retrouve dans plus de 75 % des cas (47). Elle est quelquefois isolée (95-198-131), notamment chez la femme où elle apparaît surtout pendant les grossesses (201).

Son abondance est variable ; elle est la plus souvent modérée . 1 g/24 heures mais peut être massive : 16 et même 26 g par litre, dans une observation de HURIET (104).

Le syndrome néphrotique est cependant exceptionnel (42-31-131).

Bien que l'étude électrophorétique ait été rarement réalisée, il semble pourtant que l'albuminurie représente au moins 80 p. cent de la protéinurie, réalisant un tracé de filtration sélective. Dans une de nos observations (n° 1), il faut noter, au cours de l'évolution, une diminution de l'albuminurie (65 %) au profit des alpha-globulines (13 %).

3. La leucocyturie et la bactériurie

La leucocyturie est présente dans bien des cas, associée ou non à la bactériurie. PERKOFF (157) la retrouve dans plus de la

moitié des cas. En général modérée, inférieure à 10 000 leucocytes par minute, elle n'est pratiquement jamais isolée, mais associée dans 30 p. cent des cas à une bactériurie, et dans 90 p. cent des cas aux symptômes précédents. Elle peut quelquefois dominer le tableau clinique, comme dans la famille étudiée par PERKOFF (157), si bien que certains auteurs ont tenté de définir deux types de malades (87) : les uns présentant une glomérulo-néphrite, les autres une pyélonéphrite, selon la prédominance des anomalies urinaires.

En fait, cette classification ne précise que des allures cliniques différentes, car l'étude histologique ne permet pas la même différenciation.

Enfin, une cylindrurie existe dans certains cas.

Au total, l'atteinte rénale se manifeste essentiellement par l'hématurie retrouvée dans 4/5 des cas ; celle-ci est isolée (17 %), associée à une protéinurie (34 %), à une leucocyturie (2 %) ou à ces deux éléments (25 %).

La protéinurie qui existe dans 75 p. cent des cas, est associée à l'hématurie dans 50 p. cent des cas (47). On note la même fréquence de ces signes urinaires chez l'homme que chez la femme.

Un bilan biologique et radiologique complet permet d'affirmer le caractère idiopathique de la néphropathie.

B. LA SURDITE

Elle fait partie de la définition d'ALPORT (5) et reste un élément diagnostique important bien qu'inconstant.

Ses divers caractères sont maintenant bien connus :

1. C'est une surdité de perception : la courbe de conduction osseuse est identique à la courbe de conduction aérienne.
2. C'est un déficit auditif bilatéral, plus marqué pour les aigus.

L'audiogramme montre une courbe s'infléchissant en pente douce des basses vers les hautes fréquences : 10 à 20 décibels pour les graves, le déficit peut atteindre plus de 60 décibels pour les aigus. La "zone conversationnelle" est donc relativement peu touchée tout au moins au début, d'autant plus que la diminution de l'acuité est asymétrique selon de nombreux auteurs. Ce fait est controversé et la symétrie est retrouvée par d'autres notamment HAMBURGER (95), J. MARIE (131), CALMETTES (36).

3. La date du début de l'hypoacousie est difficile à fixer car le déficit auditif qui atteint surtout les hautes fréquences, peut rester ignoré faute d'examen audiométrique.

On admet actuellement que l'apparition est précoce, vers l'âge de 8 ans environ (179), mais de grandes différences sont retrouvées selon les auteurs : JOHNSON a rapporté un cas diagnostiqué à l'âge de 2 ans ; souvent au contraire, l'atteinte auditive est affirmée tardivement (144), mais l'interrogatoire retrouve la notion imprécise d'une hypoacousie de l'enfance. Enfin, il n'a pas été décrit de cas de surdi-mutité ceci tend à éliminer l'existence d'un déficit à la naissance.

4. L'enquête audiométrique complétée d'autres examens spécialisés permet d'éliminer

- l'atteinte vestibulaire (109), pourtant GUERRIER et DEJEAN (93) ont retrouvé des anomalies,
- l'existence d'un phénomène de recrutement,
- un traitement antérieur ototoxique.

et d'affirmer l'origine neuro-sensorielle du déficit.

5. C'est une surdité évolutive qui s'aggrave moins vite cependant que la fonction rénale.

Certains (93-131) ont signalé une accentuation de l'hypoacousie lors de poussées hématuriques, mais la plupart des auteurs admettent le caractère progressif de l'aggravation (37-157-145).

En fait, cette évolution est difficile à étudier, car le dépistage précoce est rare, et d'autre part, l'insuffisance rénale devient vite la préoccupation essentielle du clinicien.

6. Cette atteinte auditive est inconstante.

Chez la femme, elle manquerait dans 76 p. cent des cas (47), alors que chez l'homme, elle est beaucoup plus fréquente ; on la retrouve dans 57 p. cent des cas.

Ainsi, 76 p. cent des femmes atteintes et 43 p. cent des hommes atteints présentent une néphropathie sans surdité, mais l'existence, chez certains de leurs ascendants, descendants ou collatéraux, d'un déficit auditif permet de poser le diagnostic de Syndrome d'ALPORT.

L'atteinte auditive semble être un signe de mauvais pronostic pour l'un et l'autre sexe.

7. Enfin, il peut exister une surdité de transmission associée, témoin d'otites moyennes à répétition qui paraissent pour certains auteurs d'une fréquence particulière.

C. LA TRANSMISSION HEREDITAIRE

La notion d'une transmission héréditaire de l'affection est capitale au diagnostic.

Si l'ensemble des auteurs admet actuellement une transmission autosomique dominante de la tare rénale, le mode de transmission de la tare sensorielle reste discuté.

50 p. cent des descendants d'un parent porteur de la tare rénale seront atteints, mais l'expression de la néphropathie sera différente selon le sexe. L'excès de filles atteintes, nié par certains (28), est expliqué pour d'autres (195-46-144) par une association préférentielle lors de la méiose de l'autosome pathologique avec le chromosome X.

Le mode de transmission de l'atteinte auditive a été peu étudié. pour certains auteurs, il s'agissait d'une hérédité liée au sexe (157-95) ; l'hypothèse d'un gène pléiotrope pour les deux tares semble pourtant démontrée par l'étude de grandes familles (157-46).

Depuis ALPORT, on a dénombré environ 120 familles atteintes : de 1927 à 1951, on en retrouve deux dans la littérature (5-174) ; de 1951 à 1959, une vingtaine ; de 1960 à 1969 : presque une centaine.

Aucun auteur ne pense qu'il existe une augmentation du nombre des familles atteintes, mais tous sont d'accord sur la nécessité d'une enquête familiale devant des signes urinaires ou un déficit auditif qui ne font pas leur preuve. Ainsi, l'enquête génétique familiale

est non seulement indispensable au diagnostic, mais elle représente aussi une circonstance de diagnostic.

D. LE PRONOSTIC :

Dès la première description du syndrome. ALPORT (5) a signalé que l'évolution est rapidement fatale pour la majorité des hommes atteints. Le décès survient par insuffisance rénale globale ; cette notion qui est rapidement retrouvée au cours de l'enquête familiale représente également un argument diagnostique.

Chez la femme, l'évolution de la néphropathie est lente, et le diagnostic de syndrome d'ALPORT peut être posé sur la notion qu'un ou plusieurs enfants de sexe masculin sont décédés précocément d'une néphropathie avec surdité (observation n° 4).

III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

Ils sont biologiques, radiologiques et histologiques.

A. BIOLOGIE

1. L'examen des urines est essentiel au diagnostic. Il met en évidence des critères diagnostiques que nous avons étudiés : l'hématurie et la protéinurie qui sont souvent associées et parfois accompagnées d'une leucocyturie, d'une bactériurie et d'une cylindrurie. La répétition de ces examens est indispensable au cours de l'évolution pour apprécier l'aggravation du syndrome d'ALPORT.

L'amino-acidurie est souvent recherchée, elle n'a été retrouvée que dans quelques familles (187-65-79-185) et des études modernes n'ont pas confirmé son intérêt pathogénique :

Depuis sa description en 1961, par SCRIVER, SCHAFER et EFRON (191), l'hyperprolinémie avec prolinurie a été l'objet de nombreuses hypothèses.

Dès 1962, les mêmes auteurs rapportent un autre cas de trouble du métabolisme de la proline dans une famille présentant une encéphalopathie et des anomalies rénales congénitales à type d'hypoplasie rénale.

DUBACH et MINDER (65) retrouvent une prolinurie dans une famille atteinte de syndrome d'ALPORT, mais JUNOD (109) ne la signale pas.

Récemment, SIMON (197) et ses collaborateurs ont remarqué une prolinurie pathologique fréquente, lors de l'évolution de néphropathies chroniques non familiales et l'ont considérée comme une conséquence de l'insuffisance rénale compliquée d'hyperparathyroïdisme secondaire.

Pourtant, ONISAWA (152) étudiant l'excrétion des acides aminés urinaires dans les néphropathies familiales constatait qu'une prolinurie pathologique est observée chez les malades associant une surdité à la tare rénale.

En effet, si selon COHEN-SOLAL (47), on retrouve l'amino-acidurie dans moins de 4 p. cent des cas, il apparaît que ces cas sont ceux où la surdité est présente.

La meilleure connaissance des transferts tubulaires des acides aminés depuis les travaux de WEBER (212) a permis de différencier divers "systèmes" de réabsorption tubulaire

- le groupe des acides aminés neutres :
leucine, méthionine, proline, phénylalanine, glycine, alanine
- le groupe de la cystine, lysine, arginine, ornithine.

Un système d'interaction est admis au sein de ces groupes et a permis à EFRON (68) d'expliquer l'amino-acidurie complexe de son malade par l'hyperprolinémie isolée. Cette hyperprolinémie serait due, selon lui à un défaut d'activité de la proline-oxydase transformant la proline en acide delta-1-pyrroline-5-carboxylique.

A partir de ces données et de dosages chromatographiques réalisés chez les membres de la famille qu'il rapporte dans sa thèse, DEMARCO (60) propose

cette discussion pathogénique :

1°) Un trouble génétique de la réabsorption rénale ou des lésions histologiques tubulo-interstitielles et glomérulaires ne sauraient expliquer ni l'hyperprolinémie ni l'amino-acidurie sélective. Cette hypothèse écarterait donc délibérément le rôle des acides aminés dans la génèse du syndrome d'ALPORT, notamment dans l'étiopathogénie des surdités isolées.

2) Des altérations enzymatiques d'origine génétique touchant le catabolisme sérique de la proline (déficit en proline-oxydase) et également la réabsorption tubulaire des acides aminés l'hyperprolinémie pourrait être responsable de la surdité ; l'atteinte tubulaire amènerait certaines lésions histopathologiques observées dans le syndrome d'ALPORT. Cette hypothèse n'a contre elle que l'incertitude et l'ignorance des mécanismes invoqués mais peut paraître plus satisfaisante que la précédente.

3) Le trouble enzymatique d'origine génétique est uniquement un déficit de l'activité de la proline-oxydase. Ce serait oublier le mécanisme d'interaction des autres acides aminés du groupe de réabsorption liée à la proline que de préférer cette hypothèse. Il est difficile d'imaginer les lésions rénales comme résultantes d'un hyperfonctionnement de la filtration-réabsorption des acides aminés.

En fait, cette étude récente appelle surtout une conclusion négative : dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible d'échafauder une théorie pathogénique satisfaisante à partir des troubles du métabolisme de la proline constatée chez 4 p. cent des malades atteints de syndrome d'ALPORT. Par contre, elle permet de penser que la néphropathie héréditaire avec hyperprolinémie est différente du syndrome d'ALPORT.

2. L'examen du sang ne permet pas de retrouver d'anomalie particulière d'intérêt diagnostique. On a décrit une hyperalpha-2 globulinémie (40-161-211-216-201-217) ; mais CASSADY (37) la considère comme rare et en tout cas non spécifique. Dans sa thèse, DELEPIERRE (59) signale cette hyperalpha-2 globulinémie dans 16 des 61 observations qu'elle a retrouvées dans la littérature. Dans 3 de nos observations, cette anomalie existait et elle atteignait deux fois 20 % (observations n° 1 et 3).

L'étude de la crase sanguine, systématique devant toute hématurie, est en général normale. Cependant, POLI (163) a décrit une élévation du taux de fibrinogène dans deux cas ; COHEN-SOLAL (47) note une diminution du taux de consommation de la prothrombine dans les deux cas qu'il rapporte. L'électrophorèse de l'hémoglobine s'est révélée normale chaque fois qu'elle a été pratiquée.

Un syndrome néphrotique a été décrit par quelques auteurs (42-131-116-42-104) mais cette anomalie est rare ; uniquement biologique, elle ne semble pas correspondre à une forme clinique particulière.

En fait, les constantes biologiques sanguines sont, à moins d'insuffisance rénale débutante, presque toujours normales. alors que les épreuves fonctionnelles sont perturbées.

3. Tests fonctionnels

La plupart des auteurs admettent que le premier signe d'atteinte fonctionnelle rénale est la diminution du pouvoir de concentration des urines (37-40-109-139-148).

Le trouble est étudié par l'épreuve de concentration de VOLHARD, par restriction hydrique.

L'étude répétée de la densité urinaire montre des variations limitées.

En fait, rapidement à ce trouble essentiellement dû à une diminution du pouvoir de réabsorption tubulaire, s'ajoute une diminution de la filtration glomérulaire qui est mise en évidence par l'étude de la clearance de la créatinine endogène ou l'épreuve de VAN SLYKE.

B. RADIOLOGIE

Les examens radiologiques sont très importants, car ils permettent d'éliminer les autres étiologies des hématuries.

L'urographie intraveineuse et la cystographie sont normales dans la majorité des cas. On a, bien sûr, décrit quelques anomalies de l'arbre urinaire : bifidité et duplication, mais elles ne sont pas plus fréquentes que dans une population de référence.

La cystoscopie montrerait une vessie normale avec une éjaculation urétérale sanglante bilatérale.

C. HISTOLOGIE :

L'étude histologique pratiquée au cours de toute néphropathie évolutive n'est pas indispensable au diagnostic lorsque les éléments symptomatiques précédents sont présents. Elle n'apporte d'ailleurs pas d'éléments spécifiques, mais permet le plus souvent :

- d'affirmer l'origine rénale de l'hématurie : la lumière tubulaire contient un grand nombre d'hématies.

- de noter l'intégrité du parenchyme rénal, tout au moins, au début de l'évolution, car malgré l'importance des signes urinaires, il n'y a pas de lésions histologiques décelables en microscopie optique. Ce contraste semble fréquent et même assez spécifique (179).

- ou de découvrir ce que KRICKSTEIN (118) appelle "mixed nephritis", c'est-à-dire un ensemble de lésions glomérulaires et tubulo-interstielles disséminées.

L'étude au microscope électronique a été très peu faite (58), elle montrerait des lésions de glomérulo-néphrite avec prolifération endothéliale.

L'immuno-fluorescence ne met pas en évidence de lésion particulière ou elle est négative.

Ces lésions seront détaillées plus loin ; elles ne sont pas spécifiques du syndrome, si ce n'est la présence de cellules spumeuses qui, sans être constantes sont pour beaucoup d'auteurs plus fréquentes que dans les autres néphropathies.

IV. SIGNES ASSOCIES.

Ces données cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques permettent d'affirmer le diagnostic, mais le tableau s'enrichit souvent d'autres signes :

- les uns font, pour beaucoup d'auteurs, partie intégrante du syndrome d'ALPORT : anomalies oculaires, sensibilités aux infections streptococciques, anomalies de la valvule mitrale ;

- les autres sont moins fréquents et plus discutés dans le cadre nosologique : énurésie, syndrome polyuropolydipsique, anomalies squelettiques...

A. SIGNES OCULAIRES :

Décrite pour la première fois par SOHAR (198), l'atteinte oculaire reste rare et certaines anomalies relevées par cet auteur n'ont pas été rapportées depuis. Ces malformations sont rares et ne sont pas spécifiques du syndrome d'ALPORT.

1. Malformations du cristallin :

Elles touchent le cristallin dans sa forme ou dans sa transparence :

- la sphérophakie : uniquement décrite par SOHAR (198) qui la note dans deux cas, elle serait due à un arrêt de développement du cristallin qui prend la forme d'une sphère ; si son diamètre diminue, on parle de microsphérophakie.
- le lenticône antérieur : il est caractérisé par une ectasie en général bilatérale et circonscrite du cristallin dans la chambre antérieure de l'œil. 14 cas ont été rapportés chez des hommes atteints de syndrome d'ALPORT (147-136-102-32-159-10-81) alors qu'ARNOTT (10) n'en rapporte que 40 cas dans la littérature mondiale dans son étude de 1966. Pratiquement toujours découvert dès la naissance, il entraîne une détériorisation de la vision.
- le lenticône postérieur : c'est une malformation beaucoup plus fréquente : CALMETTES (36) en compte environ

cent observations. La protrusion cônique est postérieure et unilatérale. Il paraît moins fréquent dans le syndrome d'ALPORT (81-109-159).

2. La cataracte :

Elle est rapportée par SOHAR (198) et REYERSBACH (170) également en 1954, on la retrouve quelquefois dans le syndrome d'ALPORT. Elle peut être postérieure (198-170), antérieure (86) ou poussiéreuse (36).

3. Les autres anomalies oculaires (92) :

a) Si MEIER (134) décrit une rétinite pigmentaire associée à une néphronophtisie chez 2 frères et 2 sœurs dont les parents sont cousins germains, en rappelant que la rétinite pigmentaire est héréditaire sur le mode autosomique récessif ; par contre SARLES (184) en 1968, rapporte le cas d'une rétinite pigmentaire familiale survenant à la troisième génération d'une famille de néphropathes ; il n'y a ni surdité, ni consanguinité ; les lésions rénales sont mixtes, n'évoquant pas la néphronophtisie de FANCONI. CHAPTAL (42) rapporte également un cas de syndrome néphrotique avec hypoacousie et rétinite pigmentaire.

b) On a décrit également : une myopie (100), des dépôts sur la face postérieure de la cornée (65-42), une dégénérescence tapéto-rétinienne (109-193-6).

En fait, ces diverses anomalies semblent moins différentes si l'on admet la théorie de DUKE-ELDER (136) qui veut que le

lenticône antérieur, la cataracte antérieure et la sphérophakie proviennent d'une anomalie de la zonula de ZINN. De même, la rétinite pigmentaire peut n'être qu'un premier stade de la dégénérescence tapéto-rétinienne.

Enfin, ce polymorphisme des lésions signalées au cours de diverses néphropathies, syndrome d'ALPORT ou néphronophtisie, est à rapprocher de leur relative rareté.

En résumé, les signes oculaires, pour polymorphes qu'ils soient, n'en restent pas moins rares dans le syndrome d'ALPORT : ils touchent environ 10 p. cent des hommes atteints et moins de 1 p. cent des femmes. Ils sont surtout notés en cas de surdité associée et semblent à ce titre présenter un caractère de gravité.

B. LA STENOSE MITRALE :

PERKOFF (156) a insisté le premier sur l'existence d'anomalies de la valvule mitrale au cours du syndrome d'ALPORT. POLI (163), VAN ACKER (208) puis BEAUDOING (20) ont retrouvé ces anomalies dans l'étude de leurs cas personnels.

19 sur les 134 malades de la famille de PERKOFF (158) présentaient une anomalie mitrale : 15 avaient un roulement diastolique caractéristique et 4 des régurgitations systoliques associées. SOHAR (198) en 1954, note 3 cas d'atteinte mitrale chez 4 frères atteints du syndrome d'ALPORT. POLI (163) trouve 15 sujets présentant des lésions valvulaires mitrales.

Enfin, BEAUDOING (20) rapporte le cas d'un enfant de 12 ans, hospitalisé pour rhumatisme articulaire aigu chez qui on découvre un syndrome d'ALPORT ; un frère décédé à l'âge de

16 ans, de néphropathie avait également une cardiopathie.

Il est peut-être possible de considérer la fréquence anormale des lésions valvulaires comme la conséquence d'une sensibilité particulière aux infections streptococciques. Pourtant, on ne peut écarter la possibilité d'une association malformative.

C. AUTRES SIGNES :

1. L'énurésie :

- Elle semble "héréditaire" dans la famille de HAMBURGER : sur deux générations comprenant 16 sujets, 12 au moins ont la tare rénale, 5 sont sourds et 11 ont une énurésie.

- Elle est retrouvée par d'autres auteurs de façon épisodique, dans d'autres familles (131-40-observation n° 3).

- On retrouve également, signalés, d'autres troubles urinaires : polyurie et pollakiurie, d'autant qu'existe une polydipsie (157-95).

Ces signes ont parfois le mérite d'attirer l'attention sur l'arbre urinaire.

2. Les douleurs lombaires :

Déjà, en 1958, MORIN (139) et GRAVELEAU signalaient la fréquence de douleurs lombaires fulgurantes, mal précisées dans les néphropathies hématuriques familiales.

Ce sont surtout les auteurs anglo-saxons qui signalent l'existence de lombalgies, mais aucun n'y accorde une valeur parti-

culière : leur origine n'est pas discutée, leur apparition semble coïncider avec une poussée hématurique.

3. Autres symptômes :

- Retard staturo-pondéral : rarement signalé, il est présent en cas d'atteinte rénale sévère uniquement.
- Malformations squelettiques : ce sont des anomalies des extrémités le plus souvent (199-10).
- Débilité mentale : elle est signalée quelquefois (64-102) mais elle est remarquable dans la famille rapportée par SCHAFER (187) et EFRON (68) puisqu'elle est concommittante d'une hyperprolinémie.
- des anomalies électro-encéphalographiques ont été également retrouvées (81).
- Enfin, MARIN (133) rapporte un cas de syndrome d'ALPORT associé à une polyneuropathie : l'étude histologique des nerfs atteints montrait une infiltration de lipophages, mais la biopsie rénale ne retrouvait pas de cellules spumeuses.

Au total : la description de la maladie s'est enrichie depuis celle d'ALPORT (5) de quelques signes associés mais très inconstants et souvent non spécifiques. Les critères diagnostiques restent ceux décrits par ALPORT (5) et la multiplication des examens complémentaires n'a pas encore permis d'isoler d'éléments paracliniques caractéristiques.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'étude histologique du tissu rénal a, depuis les premiers rapports de PERKOFF (1956), été répétée de nombreuses fois, mais aucun critère histologique ne peut affirmer le diagnostic de syndrome d'ALPORT.

La prédominance de lésions interstitielles était pour PERKOFF l'indice d'une pyélonéphrite initiale, mais il admettait dans une seconde étude, quelques années plus tard (1958), l'existence dans certains cas de lésions glomérulaires prédominantes.

Actuellement encore, c'est cette dualité des lésions qui reste la marque la plus significative du syndrome.

I. LESIONS GLOMERULAIRES :

L'atteinte glomérulaire est le plus souvent diffuse et non spécifique.

A) A côté de glomérules normaux, on note des lésions variées telles que l'épaississement de la membrane basale (157) - prolifération extra-capillaire ou endo-capillaire, avec ou sans croissants épithéliaux (26-35-109). Quelques cas de "glomérulite focale" ont pu être décrits.

B) Cependant, une biopsie réalisée au début de la maladie peut montrer l'absence de lésion rénale ; cette intégrité du parenchyme, contrastant avec l'intensité des signes urinaires, semble être un argument en faveur du syndrome d'ALPORT (179).

C) On peut au contraire, retrouver des lésions glomérulaires intenses, alors que la maladie semble à un stade peu évolué : glomérules en voie de hyalinisation, voire en "pain à cacheter". Mais selon KRICKSTEIN (118), il persiste encore des glomérules optiquement normaux et ce contraste avec les glomérulo-néphrites chroniques serait particulier à la néphropathie héréditaire. BETTEZ et BABAI (26) insistent également sur la présence tardive de quelques glomérules normaux.

II. LESIONS TUBULO-INTERSTITIELLES :

A) La première anomalie qui est objectivée, en dehors de toute atteinte du parenchyme, est la présence d'hématies dans les tubules.

B) La fibrose interstitielle reste longtemps discrète et associée à une inflammation péritubulaire presque constante : la présence d'infiltrats lymphocytaires, quelquefois lymphoplasmocytaires est retrouvée dans presque tous les cas. Les lésions tubulaires ne sont pas plus spécifiques : atrophie ou hypertrophie, anomalies des cellules épithéliales : gonflement, surcharges lipidiques...

III. LES CELLULES SPUMEUSES OU "FOAM CELLS"

Ce sont des cellules turgescentes, à cytoplasmes granuleux, remplis de vacuoles refoulant un petit noyau à la périphérie ;

leur existence dans l'interstitium est fréquemment retrouvée, et certains, comme KRICKSTEIN (118) ont voulu leur donner un caractère spécifique de la maladie. Leur origine a été également discutée : épithélium tubulaire ou "macrophages xanthélasminés" (26). Leur contenu est fait de graisses neutres, de phospholipides, de cholestérides, mais ne comprend pas de mucopolysaccharides (86-131-214).

Selon KRICKSTEIN (118), elles n'apparaîtraient qu'après un certain temps de dévolution pour disparaître en cas d'évolution prolongée, ce qui expliquerait leur absence au cours de nombreux examens autopsiques. Ainsi COHEN-SOLAL (47) et ses collaborateurs ne les retrouvent mentionnées que dans 20 p. cent des études histologiques.

Leur spécificité est par ailleurs niée par de nombreux auteurs (214-109), qui après avoir examiné à nouveau plusieurs centaines de biopsies rénales, retrouvent les cellules spumeuses dans bien d'autres maladies : environ 10 p. cent des cas pour JUNOD.

IV. LE SYSTEME VASCULAIRE PARENCHYMATEUX.

Il présente également des lésions, mais elles ne sont pas spécifiques et évoluent parallèlement à la fibrose interstitielle.

V. L'IMMUNOFLUORESCENCE :

Cette technique, de valeur capitale dans les glomérulonéphrites aiguës, n'a, jusqu'à présent, permis aucune conclusion dans les cas de syndrome d'ALPORT, soit qu'il n'y ait aucune fixation d'immuno-globulines, soit que cette fixation soit minime, diffuse et faite de complexes antigène-anticorps. Elle permet cependant, dans quelques cas où le syndrome d'ALPORT se traduit par une glomérulo-néphrite focale, le diagnostic différentiel avec d'autres

maladies présentant ce type de lésions, notamment la glomérulopathie à dépôts intercapillaires d'IgA et d'IgG.

Ainsi, malgré la multiplicité des études histopathologiques il n'est pas possible de reconnaître un aspect lésionnel caractéristique. C'est donc sur un ensemble de signes que le diagnostic de syndrome d'ALPORT peut être approuvé par l'histologiste. C'est la "néphrite mixte" qui semble être le plus souvent rencontrée (118) ; BETTEZ et BABAI (26) ajoutent la diffusion des lésions : "image superposable d'un champ à un autre". Enfin, la présence de cellules spumeuses serait assez spécifique à condition que ces "foam-cells" soient retrouvées en grande quantité.

Au total, sans apporter d'élément spécifique, l'étude histologique a du moins le mérite d'éliminer certaines affections rénales à lésions histologiques bien définies, et contribue à l'orientation du diagnostic et à l'établissement du pronostic en cas de lésions très intenses.

EVOLUTION - PRONOSTIC

Le syndrome d'ALPORT se caractérise par sa gravité chez le sujet de sexe masculin et sa relative bonne tolérance pour le sujet de sexe féminin.

ALPORT (5), dès 1927, signalait cette évolution particulière et les auteurs modernes la confirment dans les observations de familles importantes par le nombre de leurs membres (157-37-170-95) et dans les études récentes colligeant l'ensemble des cas publiés (59). La gravité du pronostic est le fait de l'atteinte rénale qui s'aggrave progressivement ou quelquefois par poussées en rapport ou non avec une infection des voies respiratoires supérieures. La néphropathie peut rester plusieurs années bien tolérée ce qui explique souvent le retard du diagnostic, mais chez l'homme, apparaît précocément une insuffisance rénale globale qui entraîne dans plus du tiers des cas le décès avant l'âge de 30 ans. Au contraire, l'insuffisance rénale n'apparaît que tardivement chez la femme, même si l'on a pu noter certains décès précoces (84-40-116). La tare rénale ne s'extériorise parfois seulement qu'au cours des grossesses.

Ainsi sont réalisées des formes évolutives différentes qui posent autant de problèmes diagnostiques : chez l'homme : forme précoce d'insuffisance rénale ou forme prolongée de protéinurie-hématurie ; chez la femme : protéinurie gravidique récidivante, protéinurie-hématurie ou insuffisance rénale progressive tardive. Ces divers aspects entraînent souvent un diagnostic tardif et difficile puisque l'on est amené à discuter de nombreuses affections.

L'hypertension artérielle est rarement sévère dans les deux sexes, si ce n'est dans la période terminale.

Enfin, de même que pour l'ensemble des néphropathies héréditaires, l'évolution paraît identique dans une même famille, ce qui facilite le pronostic individuel (181).

Si le sexe permet donc de porter un pronostic de gravité, il faut reconnaître que l'association de la néphropathie à une atteinte sensorielle a également une valeur péjorative. Ceci est confirmé par l'ensemble des auteurs et notamment par COHEN-SOLAL (47) qui note que 40 p. cent des hommes décédés étaient sourds, alors que parmi les non sourds, 29 p. cent seulement sont morts. Dans le sexe féminin, la surdité apparaît également comme un facteur de mauvais pronostic, mais elle est beaucoup moins fréquente que dans le sexe masculin.

AU TOTAL : Le pronostic du syndrome d'ALPORT reste difficile à donner mais on peut s'appuyer sur des facteurs de gravité actuellement reconnus par tous :

- 1) le sexe masculin du sujet atteint,
- 2) l'existence d'une atteinte auditive,
- 3) la notion de décès précoce de parents atteints.

Aucun autre argument pronostique ne semble actuellement plus formel ; seule l'étude histologique pourrait avoir une valeur si elle était répétée.

Enfin, la thérapeutique étant uniquement palliative, fixer un pronostic apparaît particulièrement délicat, à moins que l'on puisse transformer l'évolution par la possibilité d'une transplantation rénale, seul traitement curatif, encore exceptionnellement envisageable.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

DIAGNOSTIC

Les diverses anomalies composant le syndrome d'ALPORT sont bien connues : il est facile d'en poser le diagnostic lorsque les signes cardinaux sont associés.

Dans presque toutes les observations publiées, un délai souvent très long sépare l'apparition du premier symptôme et le diagnostic. Cependant, celui-ci est rapidement posé lorsque la notion de maladie rénale familiale et héréditaire est connue : c'est donc souligner encore l'importance de l'enquête génétique. Celle-ci est malheureusement souvent très difficile à réaliser (28), soit parce que la plupart des sujets ignorent la pathologie exacte présentée par leurs parents, soit que le décès précoce des malades entraîne l'impossibilité de réaliser des explorations d'intérêt diagnostique, telle que l'audiométrie ; soit, enfin, que les difficultés psychologiques de l'enquête soient maxima "du fait même du pronostic très défavorable de la néphropathie héréditaire" (28).

C'est pourquoi le diagnostic du syndrome d'ALPORT se discute en réalité dans deux circonstances différentes, selon que l'enquête génétique révèle ou non une tare rénale héréditaire et familiale.

En plus de la recherche de ce critère, il faut insister d'emblée sur l'importance diagnostique de l'atteinte auditive qui oriente la discussion vers la possibilité d'un syndrome d'ALPORT.

Il est vraisemblable que si l'hypoacousie était recherchée plus souvent par l'audiométrie (109) et non pas seulement par l'interrogatoire, beaucoup plus de cas de syndrome d'ALPORT seraient rapportés. Malheureusement, en pratique, les caractères de l'hypoacousie n'entraînent pas sa reconnaissance rapide : asymétrique et souvent bien tolérée, elle ne gêne pas la conversation et ne s'aggrave que lentement. Rarement premier signe de la maladie (114-108), elle peut mener rapidement au diagnostic si l'interrogatoire retrouve une atteinte auditive familiale.

Il ne faut pas en conclure pour autant que l'association néphropathie et surdité soit synonyme de syndrome d'ALPORT ; l'étude audiométrique doit en effet éliminer les surdités de transmission et affirmer l'origine sensorielle par la comparaison des courbes de conduction aérienne et osseuse. Le caractère congénital doit être également reconnu en éliminant la possibilité d'une oto-toxicité médicamenteuse.

L'intérêt diagnostique d'un audiogramme est évident au stade de néphropathie peu avancée ; par contre, il est certain qu'un tel examen a peu d'importance clinique en cas d'insuffisance rénale chronique, stade de l'évolution où beaucoup de malades sont vus pour la première fois.

L'audiométrie est pourtant un geste essentiel pour permettre le diagnostic chez un autre membre de la famille ; elle permet de porter un pronostic de gravité de la tare familiale, car l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est plus rapide en cas d'hypoacousie.

En conclusion :

Ainsi, une hypoacousie de perception reconnue à l'audiogramme permet devant une néphropathie hématurique chronique d'évoquer un syndrome d'ALPORT et oblige à faire une enquête familiale génétique.

A. Lorsque l'enquête génétique permet de découvrir que le sujet est porteur d'une néphropathie héréditaire, un syndrome d'ALPORT pourra être évoqué après avoir éliminé plus ou moins difficilement certaines affections, et avoir discuté les néphropathies hématuriques héréditaires bénignes ou non qui sont très voisines.

1. Une hématurie familiale et héréditaire fait évoquer une HEMOGLOBINOPATHIE : elle peut entraîner des hématuries macroscopiques récidivantes. Depuis GOODWIN (88), plusieurs auteurs ont insisté sur la fréquence de cette complication : LUCAS (125) a diagnostiqué 23 hémoglobinoses grâce à l'hématurie dans 26 cas de sa série. Le plus souvent, l'hémoglobinoïse est de type S. A. ou S. C. rarement S. S. , exceptionnellement il s'agit d'une thalassémie. Le diagnostic sera rapidement évoqué sur la notion d'ictère ou d'anémie hémolytique et affirmé par l'étude électrophorétique de l'hémoglobine.

Une hématurie peut également compliquer certaines anomalies de la CRASE SANGUINE : maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, la maladie de WILLEBRAND peut être révélée par une hématurie (53-119). L'étude attentive de la coagulation permettra le diagnostic ou celui d'une autre anomalie de la crase sanguine. De tels examens ont permis de noter, dans quelques cas de syndrome d'ALPORT, des anomalies de la crase sanguine : augmentation du taux de fibrinogène (163), diminution du taux de consommation de la prothrombine (47).

2. L'atteinte rénale étant affirmée soit par l'association à l'hématurie d'une protéinurie, soit par l'existence d'une insuffisance rénale chronique, on pourra éliminer

l'ensemble des néphropathies héréditaires n'évoluant pas vers l'insuffisance rénale chronique. (cf. classification)

Certains syndromes seront rapidement éliminés à cause de leur symptomatologie très particulière : tubulopathies, néphropathies secondaires à des maladies héréditaires du métabolisme, malformations héréditaires ou maladies kystiques ; d'autres, comme les syndromes néphrotiques héréditaires peuvent faire errer le diagnostic un certain temps, d'autant plus que le syndrome d'ALPORT peut se manifester initialement par un syndrome néphrotique et que certaines affections de ce groupe peuvent s'accompagner d'une surdité : syndrome de MUCKLE et WELLS (143) et maladie périodique familiale (128).

3. Le syndrome d'ALPORT fait partie des néphropathies héréditaires évoluant vers l'insuffisance rénale chronique. Le caractère particulier de certaines d'entre elles permet de les éliminer rapidement : néphronophtisie, acro-ostéolyse essentielle, onycho-ostéodysplasie, syndrome des lipodystrophies partielles et dystrophie thoracique asphyxiante.

Par contre, la néphrite chronique héréditaire avec hyperprolinémie se rapproche du syndrome d'ALPORT du fait de son association fréquente à une atteinte auditive.

I. MALADIES KYSTIQUES HEREDITAIRES DES REINS

- Polykystose rénale
 - a) type infantile,
 - b) type juvénile avec fibro-adénomatose biliaire,
 - c) type adulte.
- "Medullary Cystic Disease" (néphronophtise ?)
- Maladie microkystique du rein (Syndrome néphrotique congénital)
- Kystes des phacomatoses
- Syndrome hépato-cérébro-rénal (BOWEN, SMITH, PASSARGE)

II. NEPHROPATHIES HEREDITAIRES EVOLUANT VERS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

- Syndrome d'ALPORT
- Néphrite chronique héréditaire
 - a) sans surdité, ni atteinte oculaire,
 - b) avec hyperprolinémie,
 - c) avec polyneuropathie.
- Néphronophtise
- Acro-ostéolyse essentielle
- Onycho-ostéo-dysplasie
- Syndrome des lipodystrophies partielles
- Dystrophie thoracique asphyxiante

III. SYNDROMES NEPHROTIQUES HEREDITAIRES

- Syndrome néphrotique congénital
- Syndrome néphrotique familial à début tardif
- Maladie périodique méditerranéenne
- Urticaire, surdité, amylose rénale (MUCKLE, WELLS)

IV. TUBULOPATHIES PRIMITIVES HEREDITAIRES

V. NEPHROPATHIES SECONDAIRES A DES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME

VI. MALFORMATIONS HEREDITAIRES DES REINS ET DES VOIES EXCRETRICES

Mais au fur et à mesure que le nombre des observations augmente (187-191-68-117-79-196-4-89) se multiplient les caractères distinctifs : dysmorphie (4), retard mental ou anomalies électro-encéphalographiques (68-187-196), ichtyose (89), anomalies morphologiques rénales (68-117-79). De plus, l'existence dans une même famille de sujets présentant une hyperprolinémie sans atteinte rénale et de sujets avec néphropathie (89-187), ainsi que la description (197) de famille d'hyperprolinémiques sans atteinte rénale, pourraient à la lumière de nouvelles observations faire classer cette affection dans le groupe des aminoacidopathies héréditaires. Cependant seule, actuellement, une étude chromatographique des acides aminés urinaires et sanguins pourrait éliminer une telle affection qui reste très rare à côté de la relative fréquence du syndrome d'ALPORT.

La néphrite chronique héréditaire avec polyneuropathie (133) reste exceptionnelle et très proche du syndrome d'ALPORT hormis l'existence de l'atteinte neurologique.

4. En réalité, seules deux affections dont la place nosologique est mal définie peuvent se discuter avec le syndrome d'ALPORT : la néphropathie hématurique héréditaire sans surdité et l'hématurie familiale récidivante bénigne.

a) La néphropathie hématurique héréditaire sans surdité dont on connaît actuellement une vingtaine d'observations se distingue du syndrome d'ALPORT par l'absence de surdité (139-87-182-211-131-210-168-154-101-80-100-194-35-104-152-177-22-62).

Beaucoup d'auteurs (23-180-158-139-131) estiment qu'il s'agit de la même affection ; par contre WHALEN (214) et DOCKORN (62) sont opposés à cette unicité.

L'atteinte rénale se manifeste essentiellement par une hématurie quelquefois macroscopique (139), le plus souvent microscopique et associée à une protéinurie ; la leucocyturie est peu importante. Les examens biologiques mettent parfois en évidence une hyper-alpha-2 globulinémie (210) ou une amino-acidurie (211) ; les examens radiologiques éliminent une malformation héréditaire en montrant parfois des anomalies non spécifiques (131). L'étude anatomopathologique montre une atteinte glomérulaire prédominante au début de l'évolution qu'il s'agisse d'un épaissement de la membrane basale, d'une hypercellularité de certains glomérules, voire d'une hyalinisation ; mais le parenchyme peut être normal (168-139-35). J. MARIE (131) et ROME (177) ont retrouvé la présence de cellules spumeuses. Les lésions tubulo-interstitielles sont minimales : plages de fibrose interstitielle et tubes dilatés ou atrophiés sont surtout notés lors des études autopsiques. L'étude au microscope électronique (177-7) confirme l'existence de lésions glomérulaires prédominantes au niveau de la membrane basale mais sans retrouver d'anomalie spécifique.

La transmission héréditaire se fait sur un mode autosomique dominant mais un excès de filles atteintes est en faveur d'une association préférentielle, lors de la méiose de l'autosome pathologique avec le chromosome X (59).

Le pronostic de la néphropathie est différent dans les deux sexes : grave chez les sujets de sexe masculin,

il apparaît favorable pour les femmes. L'évolution se fait progressivement vers l'aggravation par l'apparition d'une insuffisance rénale chronique avec hypertension artérielle.

Il est donc difficile de distinguer cette affection du syndrome d'ALPORT, et l'atteinte auditive apparaît comme le seul critère différentiel ; enfin, il est possible d'admettre que la surdité dont on sait le caractère péjoratif ne soit qu'un élément de gravité dans une même maladie.

L'évolution semble en effet différente dans le syndrome d'ALPORT, mais chez les sujets non sourds, la gravité de l'atteinte rénale est identique à celle de la néphropathie hématurique héréditaire : 27 p. cent des hommes et 7 p. cent des femmes atteints meurent d'insuffisance rénale contre 29 p. cent et 9 p. cent dans le syndrome d'ALPORT (59).

L'absence de signes spécifiques dans les deux affections notamment au point de vue histologique (131), et la transmission héréditaire identique ne permettent pas de les différencier.

L'atteinte auditive, enfin, peut apparaître seulement après plusieurs générations (5) d'autant plus qu'elle n'est pas toujours recherchée par l'audiométrie ; on peut donc penser qu'un certain nombre de néphropathies classées "sans surdité" sont des syndromes d'ALPORT ; de plus, parmi les cas rapportés, on ne trouve pas d'études de grandes familles comparables à celles publiées à propos du syndrome d'ALPORT.

Ainsi, comme beaucoup d'auteurs, il faut admettre l'identité des deux affections en soulignant pourtant, que, si l'existence d'une atteinte auditive impose le diagnostic de syndrome d'ALPORT, elle amène également à porter un pronostic plus grave que dans la néphropathie hématurique héréditaire sans surdité.

b) L'hématurie récidivante familiale bénigne se rapproche également de la néphropathie hématurique héréditaire mais contient dans sa définition admise par tous son allure pronostique favorable (15-126-52). La symptomatologie se résume pendant toute l'évolution à une hématurie associée à une protéinurie intermittente ; il n'y a pas de signe d'insuffisance rénale.

AYOUB et VERNIER (15) rapportent sept cas familiaux d'hématurie récidivante, MAC CONVILLE (126) dix cas ; la maladie est découverte le plus souvent à l'occasion d'une hématurie macroscopique, quelquefois par un examen systématique du culot urinaire. La plupart des sujets en effet, ne souffrent pas de symptômes urinaires. Tous les auteurs signalent la nécessité d'examens systématiques pour reconnaître une notion familiale à une hématurie récidivante.

L'évolution bénigne évoquée devant une telle symptomatologie est confirmée par l'âge relativement élevé des hommes atteints (126-52).

L'audiogramme est toujours normal, la transmission héréditaire peu étudiée semble être autosomique dominante. Le caractère limité des lésions histologiques : hypercellularité modérée sans épaissement de la membrane

basale (15) et surtout l'absence fréquente d'anomalie achèvent de caractériser cette affection (52).

Ces divers éléments cliniques, évolutifs et histologiques semblent différencier nettement l'hématurie familiale récidivante bénigne du syndrome d'ALPORT, mais l'ignorance de la pathogénie dans les deux cas et l'absence de stigmate histologique précis permettent de les rapprocher. Avec COMBOURIEU (52), il faut remarquer que d'une part certains cas de néphropathie hématurique héréditaire peuvent présenter au début une étude histologique normale et que d'autre part, seule l'évolution différencie nettement les deux affections. Ce critère évolutif, toujours difficile à apprécier, manque dans la plupart des observations rapportées (126-15) mais le caractère bénin semble cependant confirmé par l'âge des parents de sexe masculin porteur de la tare (34, 47 et 57 ans dans trois familles différentes) et l'absence de décès par insuffisance rénale parmi les parents éloignés.

EN CONCLUSION :

Le syndrome d'ALPORT doit être considéré comme une forme grave et complète des néphropathies hématuriques héréditaires dont il représente le type le plus fréquent ; par contre, s'il faut en rapprocher les hématuries récidivantes familiales bénignes, il est capital au point de vue pronostic de ne pas les confondre.

B. L'absence de notion d'atteinte rénale familiale n'écarte pas la possibilité d'un syndrome d'ALPORT authentique d'expression "sporadique" et ceci en présence, non seulement d'une faillite complète de l'enquête génétique (enfants de parents inconnus, découverte tardive d'une néphropathie chez une femme sans germains, ni descendants, etc...) mais également d'une éventuelle mutation toujours possible dans toute maladie héréditaire.

Il n'est certes pas question, en raison de la rareté de tels cas "sporadiques" d'en discuter systématiquement l'éventualité devant toute néphropathie susceptible de revêtir une symptomatologie équivoque avant l'étape histologique.

Il convient cependant de rappeler que l'expression clinico-biologique d'un grand nombre de néphropathies s'identifie très souvent à celle d'un syndrome d'ALPORT ; il en est ainsi :

1. de certaines néphro-uropathies, telles que la lithiase rénale d'extériorisation hématurique récidivante exclusive, tout en se rappelant que certaines néphropathies hématuriques héréditaires peuvent se présenter sous l'aspect d'une association hématurie-douleurs lombaires.

La règle de l'étude radiographique, urographique, complétée au besoin par l'artériographie (166) ou limitée en cas d'insuffisance rénale majeure à la cystographie rétrograde et à la radiotomographie des loges rénales, lève habituellement toute discussion sur ce point.

2. De certaines glomérulopathies aiguës atypiques sans contexte étiologique bien net (encore qu'un

syndrome d'ALPORT puisse être dépisté à l'occasion et dans les suites d'une angine. . .) d'expression clinique limitée à une protéinurie-hématurie dont la date d'apparition ne peut être précisée.

3. De certaines néphropathies interstitielles d'apparence primitive d'autant que le syndrome d'ALPORT, comme nous l'avons vu, peut s'accompagner d'une leucocyturie et même d'une bactériurie (156).

4. Surtout de certaines néphropathies glomérulaires chroniques,

- non pas tant les néphropathies glomérulaires secondaires (amylose, diabète, lupus érythémateux disséminé, purpura rhumatoïde, etc. . .) dont le contexte clinique et biologique est le plus souvent d'emblée ou secondairement évocateur.

- que les néphropathies glomérulaires chroniques primitives :

a) certains syndrome d'ALPORT avec syndrome néphrotique peuvent ainsi prendre l'aspect d'une glomérulite extra-membraneuse, hyalinisante irrégulière et segmentaire, pariéto-proliférative ou de façon discutable d'une glomérulite à lésions glomérulaires minimales cortico-résistante, en raison de l'absence d'hématurie dans ce cas.

b) Il en est de même de la fréquente similitude clinique de ces affections, parvenues au stade d'insuffisance rénale avec ou sans hypertension artérielle, avec les formes sévères du syndrome d'ALPORT d'autant qu'elles frappent souvent des hommes jeunes.

c) Mais c'est souvent le tableau de la glomérulopathie à dépôt mésangiaux d'IgA et d'IgG, récemment individualisée par BERGER en 1968, qui offre le plus d'analogies clinico-biologiques avec le syndrome d'ALPORT :

Les circonstances de découverte sont fortuites dans 50 p. cent des cas (63) ; une hématurie macroscopique a pu être révélatrice ainsi qu'une angine s'accompagnant ou non d'un tableau de glomérulonéphrite.

Les caractères cliniques sont également superposables : hématurie microscopique souvent permanente associée dans quelques cas à une hématurie macroscopique récidivante ; protéinurie constante, permanente dans les deux tiers des cas ; hypertension artérielle modérée quand elle existe.

L'étude biologique décèle une augmentation fréquente des alpha-2 globulines qu'on peut rapprocher de celle souvent notée dans le syndrome d'ALPORT.

Enfin, la fréquence de la glomérulopathie à dépôts mésangiaux d'IgA et d'IgG la place au premier rang des glomérulopathies primitives (63) à éliminer.

En fait, c'est au terme de l'étude histologique complète, microscopique et immuno-chimique de toutes ces variétés de tableaux clinico-biologiques de néphropathie qu'il sera permis d'évoquer un possible syndrome d'ALPORT.

Les progrès de l'anatomopathologie rénale au cours de ces dernières années permettent effectivement de caractériser, même à un stade avancé d'insuffisance rénale grâce à l'immuno-fluorescence, la presque totalité des néphropathies susceptibles de comporter une symptomatologie univoque avec le syndrome d'ALPORT.

Il persiste néanmoins un certain nombre de néphropathies classées comme "indéterminées" et c'est un tel cadre que pourrait occuper un syndrome d'ALPORT "sporadique" et ceci d'autant plus qu'un certain nombre d'éléments positifs et négatifs sont rassemblés :

- positifs : apparition des signes urinaires dès l'enfance ; absence de parallélisme anatomo-clinique ; fréquence des cellules spumeuses dans le parenchyme rénal.
- négatifs : étude immuno-histo-chimique négative, bien que l'on ait décrit l'existence de dépôts minimes d'immunoglobulines.

Quoiqu'il en soit, il ne peut s'agir que d'éléments présumptifs, en aucune façon spécifiques, qui n'autorisent qu'une suspicion, tant que l'on ne disposera pas d'un critère histologique ultra-structural ou histo-enzymologique, ou d'autre nature, caractéristique de l'affection.

CONCLUSIONS

La place des néphropathies héréditaires est de plus en plus importante dans le cadre étiologique des néphropathies en général.

Il apparaît indiscutable que la primauté doit être donnée aux néphropathies hématuriques héréditaires avec surdité ou syndrome d'ALPORT. Les divers problèmes que soulève encore ce syndrome nous ont conduit, à la lumière des données de la littérature et de quatre cas personnels correspondant à quatre familles différentes, à définir les étapes du diagnostic et les limites nosologiques.

L'association et le caractère héréditaire des tares rénale et auditive caractérisent l'affection.

L'atteinte rénale se manifeste essentiellement par une hématurie associée le plus souvent à une protéinurie ; la gravité est surtout nette chez le sujet de sexe masculin, entraînant dans un tiers des cas une insuffisance rénale terminale avant 30 ans ; retrouver une telle notion de sévérité évolutive représente également un argument important du diagnostic. La transmission héréditaire se fait selon un mode autosomique dominant avec une expression variable selon le sexe.

L'atteinte sensorielle, le plus souvent auditive, rarement associée à une atteinte oculaire, fait partie de la définition du

syndrome d'ALPORT, mais elle est loin d'être constante : son existence dans la famille permet pourtant de porter le diagnostic chez des sujets dont l'audiogramme est normal. Les examens audiométriques permettent de préciser l'origine neuro-sensorielle de l'hypoacousie et d'éliminer une surdité de transmission qui est en fait, souvent présente.

Les examens radiographiques et biologiques ne montrent aucune anomalie spécifique ; l'étude histologique capitale, ne peut pas confirmer le diagnostic de syndrome d'ALPORT faute d'argument caractéristique mais permet au moins d'éliminer les néphropathies à lésion histologique spécifique.

Le diagnostic de syndrome d'ALPORT ne saurait pourtant être affirmé sur de simples présomptions car le pronostic est souvent grave et la thérapeutique uniquement symptomatique, hormis les possibilités de transplantation.

Le diagnostic différentiel se pose dans deux conditions différentes selon qu'il existe ou non un contexte héréditaire rénal ou sensoriel évocateur.

Dans le premier cas, il nous semble facile de pouvoir éliminer certaines néphropathies héréditaires telles que les tubulopathies ou les maladies kystiques ; par contre, se pose le diagnostic nosologique important entre le syndrome d'ALPORT, avec surdité, et les néphropathies hématuriques héréditaires qui s'en rapprochent par leur gravité liée au sexe masculin mais sans surdité familiale et surtout les hématuries récidivantes familiales bénignes.

L'analyse critique à la fois clinique, génétique et anatomopathologique de ces trois syndromes présente à notre avis trop de points communs pour ne pas en faire, comme bien d'autres auteurs, un cadre nosologique identique mais d'expression variable.

La possibilité d'une néphropathie hématurique familiale "sporadique" ne peut nullement être éliminée ; elle soulève indiscutablement les problèmes diagnostiques les plus difficiles étant donné l'identité clinique avec de nombreuses affections glomérulaires apparemment primitives au premier rang desquelles se place la glomérulo-néphrite à dépôts mésangiaux d'IgA et d'IgG.

Malgré l'absence de tout critère histologique spécifique de l'affection, ce diagnostic est néanmoins susceptible d'être facilement écarté : en effet, l'immunofluorescence est toujours positive dans les autres glomérulopathies pouvant cliniquement prêter à discussion avec la néphropathie hématurique héréditaire, alors qu'il n'y a pas de dépôts caractéristiques d'immunoglobulines au cours du syndrome d'ALPORT.

La place exacte qui revient à cette affection, sous ses 'masques "sporadiques", dans le cadre des néphropathies chroniques actuellement indéterminées semble limitée mais ne pourra être valablement fixée que lorsque l'on disposera d'un stigmate histologique ultra-structural électronique ou enzymologique spécifique de l'affection.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ABESHOUSE B. J. and SALIK J. O.
Pyelographic diagnosis of lesions of the renal papillae and
calyces in cases of hematuria.
Amer. J. Roentgenol. , 1958, 80, 569.
- 2 AITKEN J.
Congenital hereditary and familial hematuria.
Lancet. 1909, 2. 444.
- 3 ALBERT M. S. , LEEMING J. M. , WIGGER H. J.
Familial nephritis associated with the nephrotic syndrome.
in a family with severe involvement in females.
- 4 ALLA P.
Sur un cas de néphropathie avec hyperprolinémie.
Thèse méd. Bordeaux, 1970, n° 110.
- 5 ALPORT A. C.
Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis.
Brit. Med. J. , 1927, 1, 504.
- 6 ANTOINE B. , BRAUN WALLON S. , d'ANGLEJEAU G. , JUNOD J. P.
RYCKEWAERT A.
Néphropathies familiales avec atteintes osseuses et chorio-
rétiniennes.
J. Urol. Néphrol. , 1963, 69, 81.
- 7 ANTONOVITCH T. T. , AIKAWA M.
Light and electron macroscopic observations in hereditary
nephropathy. A preliminary report.
Lab. Invest. , 1963, 12, 857.

- 8 ARDOUIN M.
Lenticône antérieur, surdité, néphropathie familiale associés.
J. Genet. Hum. , 1966, 15, 44-48.
- 9 ARENBERG I. K.
Alportis syndrome a review of hereditary nephritis.
Univ. Mich. Med. Cent. J. , 1967, 33, 85.
- 10 ARNOTT E. J. , CRAWFURD M. D. and TOGHILL P. J.
Anterior lenticonus and Alport's syndrome.
Brit. J. Opht. , 1966, 50, 390.
- 11 ARTHUR L. J. H.
Some hereditary syndromes that include deafness.
Develop. Med. Child. Neurol. , 1965, 7 395.
- 12 ATTLEE W. H. W.
Three cases of recurrent hematuria occuring in one family.
St. Barth. Hosp. J. , 1901, 2, 41.
- 13 AURICCHIO S. , RUBINO A. , RIGILLO N. , ANTONELLI A. R. ,
STANGONI A. et PISANO E.
Néphropathie chronique héréditaire avec surdité de l'oreille
interne (Syndrome d'ALPORT).
La Pédiatria, 1966 74, 161.
- 14 AVIOLI L. V.
Catabolism of free hydroxyproline in chronic uremia.
J. Lab. Clin. Med. , 1968, 72, 851.
- 15 AYOUB E. M. and VERNIER R. L.
Benign recurrent hematuria.
Amer. J. Dis. Child. , 1965, 3, 217.

- 16 BABAI F. et BETTEZ P.
Lésions auditives du syndrome d'Alport. (néphrite hématurique héréditaire).
Ana. Anat. Path., 1968, 13, 289.
- 17 BALOGH K., GLOOR F.
Nierenveränderungen bei der eiblichen nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit.
Verh. Dents. Ges. Path., 1965, 49, 200.
- 18 BARBER H.
Chronic interstitial nephritis in children : a brother and sister affected.
Brit. Med. J., 1913, 2, 1204.
- 19 BARTEL J., GROSSMANN P.
Familiare nephritis mit Innenohrschwerhörigkeit.
Pädiatr. U. Grenzgeb., 1964, 3, 205.
- 20 BEAUDOING A., GACHON J., GILBERT Y., DIETERLEN M.
et BERTOLO J.
Le syndrome d'Alport. Etude clinique et génétique.
Ann. Ped., 1970, 16, 271.
- 21 BEIKERT P.
Innenohrschwerhörigkeit bei erblicher nephropathie.
Z. Laryng. Rhinol., 1966, 45, 224.
- 22 BEN ISHAY D., BIRAN S., ULLMANN D.
Familial nephritis.
Israël J. Med. Sc., 1967, 3, 106.

- 23 BERARD F. et MORAND R.
 Le Syndrome d'ALPORT et les malformations congénitales
 associés du rein et de l'oreille.
 Ann. Oto. Laryng. , 1967, 84, 555.
- 24 BERGER J. , MONTERRA H. et HINGLAIS N.
 Comment évoluent les lésions rénales des malades atteints
 de syndrome néphrotique.
 Act. Nephrol. Hosp. Necker, 1966, 1, 265.
 Ed. Flammarion, Paris.
- 25 BESKER M.
 Néphrite héréditaire accompagnée de surdité.
 Jugosl. Pediat. , 1962, 5, 179.
- 26 BETTEZ P. et BABAI F.
 Lésions rénales du syndrome d'ALPORT.
 Ann. Ana. Path. , 1968, 13, 277.
- 27 BLACK J. T.
 Amyloidosis, deafness, urticaria and limb pains : a
 hereditary syndrome.
 Ann. Ana. Pad. , 1969, 70, 989.
- 28 BOIS E.
 Les néphropathies héréditaires.
 Conc. Med. , 1970, 92, 1419.
- 29 BOUCHET M. et PAQUELIN F.
 Syndrome de néphropathie avec surdité.
 Ann. Oto. Laryng. , 1956, 73, 895.

- 30 BRAUN F. C. and BAYER J. F.
 Familial nephrosis associated with deafness and congenital
 urinary tract anomalies in siblings.
 J. Ped. , 1962, 60, 33.
- 31 BROUWER - LUBREZ
 A propos d'un cas de néphropathie héréditaire avec surdité.
 Syndrome d'ALPORT.
 Thèse méd. Lille, 1968, n° 144.
- 32 BROWNELL R. D. , WOLTER J.
 Anterios lenticonus in familiar hemorrhagic nephritis.
 Arch. Ophtalm. , 1964, 74, 481.
- 33 BUNGE H.
 Le fond d'œil à points blancs dans le syndrome d'ALPORT.
 Klin. Monatsbl. Augenn. , 1965, 147, 751.
- 34 BURGUET W. , LEFEBVRE P. , BOOZ G. , DELWAIDE P. J.
 et VAN CAUWENBERGE H.
 Le syndrome d'ALPORT ou néphropathie héréditaire avec
 surdité.
 J. Genet. Hum. , 1966 15, 7.
- 35 CALLIS L. M. , CASTELLO F. , GARCIA L.
 Néphrite hématurique familiale ou syndrome d'ALPORT.
 Ann. Ped. , 1965, 41, 298.
- 36 CALMETTES L. , DEODATI F. , BEC P. , CAMEZIND M. ,
 CONTE J. et PASTERNAK A.
 Le syndrome d'ALPORT. A propos d'une observation
 familiale.
 Bull. Soc. Opht. France, 1968, 68, 377.

- 37 CASSADY G. , BROWN K. , COHEN M. , DEMARIA W.
Hereditary renal dysfunction and deafness.
Pediatrics, 1965, 35, 967.
- 38 CASTELMAN B.
Case records of the Massachusett's general hospital.
New Engl. J. Med. , 1961, 264, 930.
- 39 CESARMAN E. , VILLAREAL H. , DURAN P.
Sindrome de GUTHRIE una familia con hematuria.
Arch. Inst. Cardiol. Mexico, 1967, 37, 620.
- 40 CHAPPELL J. A. and KELSEY M. W.
Hereditary nephritis.
Amer. J. Dis. Child. , 1960, 99, 401.
- 41 CHAPTAL J. , JEAN R. , BONNET H. , PAGES A.
Néphropathie et surdité : syndrome d'ALPORT. Discussion
à propos de deux observations.
Arch. Franç. Ped. , 1965, 22, 1137.
- 42 CHAPTAL J. , JEAN R. , PAGES A. , BONNET H.
Néphropathie hématurique familiale avec surdité.
Pédiatrie, 1965, 20, 649.
- 43 CHRETIEN M.
Syndrome d'ALPORT et néphropathie hématurique héréditaire.
Thèse méd. Paris, 1969.
- 44 CLARCK N. S.
Familial renal insufficiency.
Arch. Dis. Child. , 1951, 26, 351.

- 45 COHEN A. C.
Nephropathia hematurica familiar (contribucion a su estudio).
Rev. Assoc. Med. Argent. , 1962, 76, 89.
- 46 COHEN M. , CASSADY G. , HANNA B. I.
Genetic study of renal dysfunction with associated nerve
deafness.
Amer. J. Hum. Genet. , 1961, 13, 379.
- 47 COHEN - SOLAL J. , DELEPIERRE M. , DELEPIERRE F. ,
HERRAULT A.
A propos de deux familles atteintes de syndrome d'ALPORT.
Ann. Pediat. , 1970, 17, 734.
- 48 COIGNET J.
Le syndrome d'ALPORT. Etude histologique des reins.
(MO - ME)
J. Med. Montpellier, 1967, 2, 190.
- 49 COIGNET J.
Syndrome d'ALPORT : étude histologique des reins en MO
et ME.
Rev. Inform. Corps Med. , 1967, 5, 58.
- 50 COIGNET J.
Syndrome d'ALPORT : étude histologique des reins en MO
et ME.
Med. Infantile, 1967, 74, 442.
- 51 COIGNET J.
Syndrome d'ALPORT : étude histologique des reins (MO
et ME).
Lyon Méditerr. Med. , 1967, 3, 37.

- 52 COMBOURIEU M. , ATTAL C. , MOZZICONACCI P.
Hématurie récidivante familiale bénigne.
Ann. Ped. , 1970, 17, 227.
- 53 CORNU P. , ATTAL C. , PHAN HUUTRUNG et MOZZICONACCI P.
Hématurie prolongée et maladie de Willebrand.
- 54 CRAWFURD M. D. A. , TOGHILL P. J.
ALPORT's syndrome of hereditary nephritis and deafness.
Quart. J. Med. , 1968, 37, 563.
- 55 CRONE R. I. , JEFFERSON S. C. , PILEGGI V. J. , LOWRY E. C.
Gross hematuria in sickle cell trait.
Arch. Int. Med. , 1957, 100, 597.
- 56 DANEELS R. , KUIPERS F. C. , TRIMBOS J. B.
Het ALPORT syndrom.
Nede. T. Genelsk. , 1967, 111, 1870.
- 57 DARMON J. A.
Les surdités familiales avec néphropathie.
Thèse méd. , Paris, 1962, n° 332.
- 58 DAVID H. , GROSSMANN P. , MARX I. , NATUSCH R.
Elektronenmikroskopische befunde an der niere beim
ALPORT syndrom.
Frankfurt Z. Path. , 1966, 76, 12.
- 59 DELEPIERRE M. M.
Syndrome d'ALPORT et néphropathie hématurique sans
surdité.
Thèse méd. , Paris 1969, n° 1026.

- 60 DEMARQ J. M.
Etude clinique et biologique de 11 sujets d'une famille atteinte de néphropathie familiale, syndrome d'ALPORT.
Thèse méd. Lille, 1970, n° 24.
- 61 DICKINSON W. H.
Diseases of the kidney and urinary derangements.
Longmans, Green ed. Londres, 1875, 2, 379.
- 62 DOCKHORN R. J.
Hereditary nephropathy without deafness.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 114, 135.
- 63 DRUET Ph., BARIETY J., BERNARD D., LAGRUE G.
Les glomérulopathies primitives à dépôts mésangiaux d'IgA et d'IgG. Etude clinique et morphologique de 52 cas.
Presse méd., 1970, 78, 583.
- 64 DUBACH U. C., GSELL O. R.
Letter to the editor : ALPORT's syndrome.
Lancet, 1962, 1, 159.
- 65 DUBACH U. C., MINDER F. C., ANTENER I.
Familial nephropathy and deafness : first observation of family and close relatives in Switzerland.
Helv. Med. Acta., 1966, 33, 36.
- 66 DUBOWSKI J.
Tree and peptide hydroxyproline in chronic uremia.
Clin. Chim. Acta, 1968, 19, 387.
- 67 EASON J., SMITH G. L. M.
Hereditary and familial nephritis.
Lancet, 1924, 2, 639.

- 68 EFRON M. L.
 Familial hyperprolinemia : report of second case associated
 with renal malformations, hereditary hematuria and mild
 mental retardation with demonstration of enzyme defect.
 New. Engl. J. Med. , 1965, 272, 1243.
- 69 ELLIS J. G. , YAFFE S. J.
 Hereditary nephropathy (ALPORT's syndrome).
 Calif. Med. , 1964, 100, 289.
- 70 FEHMERS G. A. , CROUGHS R.
 Syndrom von ALPORT.
 Folia. Med. Neerl. 1964, 7, 183.
- 71 FLOWER R. M.
 Familial coincident renal disease and hearing loss.
 J. Speech dis. , 1964, 29, 329.
- 72 FOVET - POINGT O.
 Le syndrome d'ALPORT.
 Pédiatrie, 1968, 23, 710.
- 73 FOVET - POINGT O. , ADAM E. , FONTAINE G.
 Le syndrome d'ALPORT.
 Arch. Franç. Ped. , 1968, 25, 1096.
- 74 FRANCESCETTI G. , VASSENA E.
 Presentazione di un caso di nefropatia ematurica ereditaria.
 Acta. Paediat. Lat. (regio Emilia), 1965, 18, 27.
- 75 FREZAL J.
 Etudes génétiques en pathologie rénale.
 Act. néphrol. Hôp. Necker, 1960, 1, 196.
 Edt. Flammarion Paris

76

FRIEDBURG D.

Pseudo-névrite et papille glandulaire dans le syndrome d'ALPORT.

Klin. Monatabl. Augenh. , 1968, 152, 379.

77

FRÖLICH T.

Zwei Fälle non hereditärer Kongenitaler nephritis.

J. B. Kinderheilk. , 1906, 64, 244.

78

FUJITA S. and HAYDEN R. C.

ALPORT's syndrome. Temporal bone report.

Arch. Otolaryng. Chicago, 1969, 90, 453.

79

FURHMANN W.

Das syndrom der erblichen nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit. (ALPORT syndrom).

Dtsch. Med. Wschr. , 1963, 88, 525.

80

GAGNON J. , ARCHAMBAULT L. , DUCHARM J. R. , KATYLONGTIN

Résumé préliminaires sur une étude cytogénétique d'une famille affectée de néphropathie.

Rev. Canad. Biol. , 1963, 22, 133.

81

GAMBARO G. C. , RAVERA M. , CIURLO G.

Su di alcuni casi di nefropatia congenita familiare con sordità di tipo interno e lenticone.

Arch. Maragliano Pat. Clin. , 1966, 22, 41.

82

GEKLE D. , ESSLER H. , BRUNNER H.

Familiäre nephropathie und Schallempfindungsschwerhörigkeit (ALPORT syndrom).

Arch. F. Kinderh. , 1969, 178, 290.

- 83 GIACOMELLI F.
 Considerazioni sulla sindrome nefro-cocleare ereditaria
 sindrome di ALPORT.
 Minerva Oto. Laryng. , 1963, 13, 336.
- 84 GOBIN C. , PORGE J. F. , MARECHAL A.
 Néphropathies familiales avec surdité.
 J. Med. Chir. Prat. , 1958, 129, 1077.
- 85 GOETZ O. , KARL H. J. , DATTENBERG I.
 Familiare Hematurie und innenohrschwerhörigkeit.
 Zschr. Kinderh. , 1965, 94, 63.
- 86 GOLDBLOOM R. B. , FRASER F. C. , WAUGH D. , ARONOVITH M.
 WIGLESWORTH F. W.
 Hereditary renal disease associated with nerve deafness
 and ocular lesions.
 Pediatrics. , 1957, 20, 241.
- 87 GOLDMAN R. , HABERFELDE G. C.
 Hereditary nephritis ; report of a kindred.
 New. Engl. J. Med. , 1959, 261, 734.
- 88 GOODWIN W. E. , ALSTON E. F. , SEMANS J. H.
 Unexplained gross unilateral renal hematuria in negroes
 coincident with blood sickling trait.
 J. Urol. , 1950, 63, 79.
- 89 GOYER R. A. , REYNOLDS J. , BURKE J. , BURKHOLDER P.
 Hereditary renal disease with neurosensory hearing loss,
 prolinuria and ichthyosis.
 Am. J. Med. Sc. , 1968, 256, 166.

- 90 GRACE S. G. , SUKI W. N. , SPJUT H. J. , EKNOYAN G. ,
MARTINEZ - MALDONADO M.
Hereditary nephritis in the negro.
Arch. Int. Med. , 1970, 125, 451.
- 91 GRAHAM J. B.
Hereditary chronic kidney disease : an alternative to partial
sex linkage in the utah kindred.
Am. J. Human. Genet. , 1959, 11, 333.
- 92 GREGG J. B. , BECKER S. F.
Concomittant progressive deafness, chronic nephritis and
ocular lens disease.
Arch. Ophtalm. Chicago, 1963, 69, 293.
- 93 GUERRIER Y. , DEJEAN Y.
Le syndrome familial néphropathie - surdité.
Rev. Laryng. , 1964, 85, 925.
- 94 GUTHRIE L. G.
"Idiopathic" or congenital hereditary and familial hematuria.
Lancet. , 1902, 1, 1243.
- 95 HAMBURGER J. , CROSNIER J. , LISSAC J. , NAFFAH J.
Sur un syndrome familial de néphropathie avec surdité.
J. Urol. Paris, 1956, 62, 114.
- 96 HAMBURGER J.
Néphrologie
Néphrol. Ed. Flammarion. Paris, 1966, 2.
- 97 HELLENDAL H.
Hereditäre schrumpfnieren im frühen kindersalter.
Arch. Kinderheilk. , 1897, 22, 61.

- 98 HERZOG
 "Über familiäre nephritis.
 Schweiz. Med. Wschr. , 1951, 15, 349.
- 99 HOBDAY J. D.
 Hereditary nephritis with deafness.
 Med. J. Austria. , 1969, 2, 1140.
- 100 HOBOLTH N.
 Hereditary nephropathy with hematuria.
 Acta Paediat. Stockholm, 1963, 52, 581.
- 101 HOOFT C. , WAN ACKER K. , VERBEEK J.
 Hématurie familiale.
 Acta Paediat. Belg. , 1963, 17, 201.
- 102 HOWE H. G. , SMYTHE C. M.
 Hereditary nephropathy associated with nerve deafness and
 ocular lesions.
 Clin. Res. , 1962, 10, 43.
- 103 HUBERMAN E. J.
 ALPORT's syndrome.
 Arch. Jund. Roux Ocefa, 1967, 1, 173.
- 104 HURIET C. , LARCAN A.
 Les néphropathies familiales héréditaires (syndrome
 d'ALPORT).
 Ann. Med. Nancy, 1965, 4, 498.
- 105 HURIET C. , LARCAN A.
 La néphropathie familiale avec surdité.
 Feuillets méd. 1967, 13, né 126, N.E.P.

- 106 HURST A. F.
Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis
(occurring in sixteen individuals in three generations).
Guy's Hosp. Rep. , 1923, 73, 368.
- 107 JARRIAU P.
Néphropathie hématurique chronique familiale avec
surdité.
Arch. Franç. Ped. , 1965, 22, 1128.
- 108 JOHNSON W. J. , HAGAN P. J. , DANVILLE P. A.
Hereditary nephropathy and loss of hearing.
Arch. Otolaryng. , 1965, 82, 166.
- 109 JUNOD J. P.
La néphropathie héréditaire avec surdité et atteinte oculaire.
Acta. Néphrol. Hôp. Necker, 1963, 1, 29.
Ed. Flammarion.
- 110 KENDALL G. and HERTZ A. F.
Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis.
Guy's Hosp. Rep. , 1912, 66, 1375.
- 111 KIDD J.
The inheritance of Bright's disease of the kidney.
Practitioner, 1882, 29, 104.
- 112 KINOSHITA Y.
Renal biopsy in ALPORT's syndrom.
Jap. J. Clin. Med. , 1968, 26, 2381.

- 113 KINOSHITA Y.
Hereditary chronic nephritis (ALPORT) complicated by nephrotic syndrome. Light, fluorescent and electromicroscopic studies of renal biopsies specimens.
Acta. Med. Biol. Niigata, 1969, 17, 101.
- 114 KLOTZ R. E.
Congenital hereditary kidney disease and hearing loss (A case history).
Arch. Oto. Laryng. Chicago, 1959, 69, 560.
- 115 KLUYSKENS P. , GELDOLF M.
La surdité héréditaire. Affections rénales et atteinte auditive.
Acta. Oto. Laryng. Belg. , 1965, 69, 667.
- 116 KNEPSHIELD J. H. , ROBERTS P. L. , DAVIS C. J. , MOSER R. H.
Hereditary chronic nephritis complicated by nephrotic syndrome.
Arch. Int. Med, 1968, 122, 156.
- 117 KOPELMAN H. , ASATOOR A. M. , MILNE M. D.
Hyperprolinemia and hereditary nephritis.
Lancet, 1964, 2, 1075.
- 118 KRICKSTEIN H. I. , GLOOR F. J. and BALOGH K.
Renal pathology in hereditary nephritis with nerve deafness.
Arch. Path. Chicago, 1966, 82, 506.
- 119 KUNDRATITZ K. , ROSENKRANZ A.
Die differential diagnose der hamaturie im kindersalter.
Arch. Kinderh. , 1958, 157, 110.

- 120 LACHKEIN L. , KEMNITZ P. , BUTTNER H. , THAL W. und WITKOWSKI R.
 Erbliche nephritis mit innenohrschwerhörigkeit (ALPORT's syndrom).
 Deut. Med. Wschr. , 1968, 93, 1891.
- 121 LACHKEIN L.
 Erbliche nephritis mit innenohrschwerhörigkeit (ALPORT's syndrom).
 German. Med. Monthly, 1969, 14, 218.
- 122 LEFEBVRE P. , BURGUET W. , BOOZ G. , DELWAIDE P. J. et VAN CAUWENBERGE H.
 Le syndrome d'ALPORT ou néphropathie héréditaire avec surdité.
 Acta. Clin. Belg. , 1965, 20, 381.
- 123 LEMOYNE J. et FLEURY F.
 Un nouveau cas de surdité familiale avec néphropathie.
 Ann. Oto. Laryng. , 1962, 79, 599.
- 124 LÖKKEN A. C. , HANSSEN O. , HALVORSEN S. and JOSTER N. J.
 Hereditary renal dysplasia and blindness.
 Acta. Paediat. Uppsala, 1961, 50, 177.
- 125 LUCAS W. M. and BULLOCK W. H.
 Hematuria in sickle cell disease.
 J. Urol. , 1960, 83, 733.
- 126 MAC CONVILLE J. M. , WEST C. D. , MAC ADAMS A. J.
 Familial and non familial benign hematuria.
 J. of Pediat. , 1966, 69, 207.

- 127 MAC MAHON H. E. , LATORRAGA R.
Essential hematuria.
J. Urol. , 1954, 71, 667.
- 128 MAMOU H.
Maladie périodique familiale avec néphropathie et surdité.
Sem. Hôp. Paris 1966, 42, 3363.
- 129 MANGIN Y.
Néphropathies hématuriques héréditaires. Syndrome d'ALPORT
Thèse Méd. Nancy, 1964, n° 41.
- 130 MARECHAL A.
Les néphropathies familiales avec surdité.
Thèse Méd. Paris, 1959, n° 57.
- 131 MARIE J. , ROYER P. , HABIB R. , MATHIEU H. , REVEILLAUD R.
La néphropathie hématurique héréditaire avec surdité.
Ann. Ped. , 1960 7, 552.
- 132 MARIE J. , DESBOIS J. CL. , BECOUR L. , MAZEAS R. ,
BUREAU L. , BERRY J. P. , WATCHI J. M.
Néphropathie familiale hyperazotémique avec surdité
nerveuse.
Ann. Ped. 1969, 16, 401.
- 133 MARIN O. S. M. and TYLER H. R.
Hereditary interstitial nephritis associated with polyneuropathy
Neurology 1961, 2, 999.
- 134 MEIER D. , HESS J. W.
Familial nephropathy with retinitis pigmentosa (a new
oculo-renal syndrome in adults).
Amer. J. Med. , 1965. 39, 58.

- 135 MEIGS A. V.
Clinical observation on albuminuria, based upon
a study of 62 cases in private practice.
Tr. Coll. Phycns. Philadephia, 1883, 6, 163.
- 136 METTIER S. R.
Ocular defects associated with familial renal disease
and deafness.
Arch. Ophtal. Chicago, 1961, 65, 386.
- 137 MINDER F. C. , DUBACH U. C. und ANTENER I.
Hereditär nephropathie mit schwerhörigkeit.
Z. Klin. Chem. , 1965, 158, 601.
- 138 MINDER F. C.
Familiäre nephropathie und schwerhörigkeit : erste
beabachtung in der schweiz.
Helv. Med. Acta. , 1965, 32, 404.
- 139 MORIN M. , GRAVELEAU J. , SCHIMMEL H. , GREMY F.
et TESTARD R.
Néphropathie hématurique familiale.
Sem. Hôp. Paris, 1958, 34 907.
- 140 MORROW G.
Catabolism and excretion of free hydroxyprolin in
infancy.
J. Clin. Endocr. , 1967, 27, 1365.
- 141 MOSFOTI F. K. , VORDERBRUEGE C. F. , DIGGS L. W.
Lesions in kidneys removed for unilateral hematuria in
sicklecell disease.
Arch. Path. , 1957, 63, 336.

- 142 MOZZICONACCI P.
 Urines anormalement colorées chez l'enfant.
 Rev. Prat. , 1961, 11, 3073.
- 143 MUCKLE T. J. , WELLS M.
 Urticaria, deafness and amyloidosis : a new heredo-
 familial syndrome.
 Quart. J. Med. , 1962, 31, 235.
- 144 MULROW P. J. , ARON A. M. , GATHMAN G. E. , YESNER R.
 and LUBS H. A.
 Hereditary nephritis. Report of a kindred.
 Amer. J. Med. , 1963, 35, 737.
- 145 NAFFAH J.
 Sur un syndrome familial de néphropathie avec surdité.
 Thèse Med. Paris, 1956, n° 1 (Ed. Vigné).
- 146 NICHOL K. P. , MILLER A.
 Hereditary nephritis and deafness.
 Lancet, 65, 85, 236.
- 147 NIETH H.
 Beitrag zum syndrom der hereditären hämaturie, nephro-
 pathie und schwerhörigkeit.
 Z. Clin. Med. , 1959, 38, 127.
- 148 NIETH H.
 Syndrom der hereditären hämeturie, nephropathie und
 schwerhörigkeit.
 Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. , 1959, 65, 664.

- 149 NGHIEM M. D. , LASFARGUES G.
 Syndrome d'ALPORT et hématuries familiales.
 Génie Med. , 1969, 252, 45.
- 150 OHLSSON L.
 Congenital renal disease : deafness and myopia in one
 family.
 Act. Med. Scand. , 1963, 174, 77.
- 151 OKNINSKA A. et SZOTOWA W.
 Néphropathie hématurique familiale.
 Helv. Pediat. Act. , 1969, 24, 198.
- 152 ONISAWA J. , SATO H. , SUZUKI Y. and TAKATSU T.
 Amino-aciduria in ALPORT's syndrome.
 Paediat. Unio. Tokyo, 1965, 11, 9.
- 153 OROPEZA P. , TEJEDA DE SOZA J.
 Nephropatia hematurica familial. Syndrome d'ALPORT.
 Arch. Venezu. Pueric. , 1964, 27, 324.
- 154 PASTERNAK A. , KOUVALEINEN F.
 Hereditar familiar hematuri.
 Nord. Med. 1962, 67, 744.
- 155 PEL P. K.
 Die erblichkeit der chronischen nephritis.
 Ztschr. Klin. Med. 1899, 38, 127.
- 156 PERKOFF G. T. , STEPHENS F. E. , DOLOWITZ D. A. , TYLER F.
 A clinical study of hereditary interstitial pyelo-nephritis.
 Arch. Int. Med. 1951, 88, 191.

- 157 PERKOFF G. T. , NUGENT C. A. , DOLOWITZ D. A. , STEPHENS F. E. , CARNES W. H. and TYLER F. H.
A follow-up study of hereditary chronic nephritis.
Arch. Int. Med. , 1958, 102, 733.
- 158 # PERKOFF G. T.
The hereditary renal diseases.
New. Engl. J. Med. , 1967, 277, 79.
- 159 PERRIN D.
Contribution à l'étude du syndrome néphropathie familiale, surdité, malformations oculaires.
Thèse Med. Paris, 1962, n° 688.
- 160 PERRIN D.
La syndrome d'ALPORT (néphropathies héréditaires avec surdité et atteinte oculaire).
Ann. Ocul. , 1964, 123, 329.
- 161 PETERS R.
Syndrom von ALPORT of hereditare chronische nefritis.
Maandschr. Kindergeneesh, 1964, 32, 18.
- 162 POLI M.
Néphropathie mediche bilaterali familiari.
Torino. Italy. Minerva Medica Ed. 1953 et 1955.
- 163 POLI M.
Néphropathie bilatérale familiale à évolution chronique.
Helv. Med. Acta. , 1955, 22, 109.
- 164 PORGE J. F.
Néphropathie familiale avec surdité.
Soc. Med. Paris. Séance du 28.2.1958.

- 165 PROGE J. F.
 Formes génétiques particulières des néphropathies familiales avec surdité.
 (Soc. Med. Paris, 21. 6. 1963).
 Presse Med. , 1963, 72, 49.
- 166 PYTEL A.
 Renal fornical hemorrhages : their pathogenesis and treatment.
 J. Urol. 1960, 83, 783.
- 167 RASZEJA - WONIC B.
 Familial nephropathy ib twins.
 Pol. Tyg. Lek. , 1969, 24, 124.
- 168 REUBI F.
 Néphrite hématurique familiale.
 Schweiz. Med. Wschr. 1961, 91, 716.
- 169 REVEILLAUD R. J.
 La néphropathie hématurique héréditaire avec surdité.
 Thèse Med. Paris, 1960, n° 274.
- 170 REYERSBACH G. C. , BUTLER A. M.
 Congenital hereditary haematuria.
 New. Engl. J. Med. , 1954, 251, 377.
- 171 REYERSBACH G. C. , BUTLER A. M.
 Case records of the Massachussetts General hospital.
 New. Engl. J. Med. , 1957, 257, 1231.
- 172 REYNIER J. P.
 Affections héréditaires et surdité profonde.
 Med. et Hyg. , 1967, 25, 1138.

- 173 REYNOLDS D. R.
Hereditary nephritis and its ocular defects.
Trans. Pacif. Est. Oto. Ophtal. Soc., 1964, 45, 273.
- 174 RINKOFF S. S., STERN A., SCHUMER H.
Familial nephritis : report of cases and review of the
litterature.
J. A. M. A., 1939, 113, 661.
- 175 ROBIN E. D., GARDNER F. H., LEVINE S. A.
Hereditary factors in chronic Bright's disease : a study
of two affected kindreds.
Tr. A. Am. Phycns., 1957, 70, 140.
- 176 ROKKONES T., LOKEN A. C.
Congenital renal dysplasie, retinal dysplasia and mental
retardation associated with hyperprolinuria and hyper O. H.
prolinuria.
Acta. Paediat. Scand., 1968, 57, 225.
- 177 ROME L., CUPPAGE F. E., VERTES V.
Familial hematuric nephritis.
Pediatrics, 1966, 38, 808.
- 178 ROSENKRANZ A.
Hereditäre nephritis (ALPORT's syndrome).
Ann. Paediat. (Basel) 1963, 201, 5, 365.
- 179 ROYER P., HABIB R., MATHIEU M.
Néphropathie familiale hématurique avec surdité.
Ed. Flammarion. 1963, 82.

- 180 ROYER P. , FREZAL J.
Les néphropathies héréditaires.
J. Urol. Néphrol. , 1965, 71, 47.
- 181 ROYER P. , FREZAL J. , BOIS E. , FEINGOLD J.
Les néphropathies héréditaires.
Arch. Franç. Pediat. , 1970, 27, 293.
- 182 RUSSEL E. P. , SMITH N. J.
Hereditary hematuria.
Amer. J. Dis. Child. , 1959, 98, 353.
- 183 SAMELSOHN F.
Über hereditäre nephritis und über den hereditäts begriff
im Allgemeinen.
VIRCHOWS. Arch. Path. Anat. , 1873, 59, 257.
- 184 SARLES H. E. , RODIN A. E. , PODUSKA P. R. , SMITH G. H. ,
FISH J. C. and REMMERS A. R.
Hereditary nephritis, retinitis pigmentosa and chroma-
somal abnormalities.
Amer. J. Med. 1968, 45, 2, 312.
- 185 SARRE H. , ROTHER K. , SCHMITT CH. , UNGER H. H. ,
BEIKERT P. , BAITSCH H.
Neve befunde zur hereditaren chronischen nephritis
(ALPORT syndrom).
Arch. Klin. Med. , 1966, 212, 1.
- 186 SATO H. , SAWADA K.
Familial hereditary chronic glomerulonephritis associated
with nerve deafness.
Paediat. Univ. Tokio, 1963, 8, 38.

- 187 SCHAFFER I. A. , SCRIVER C. R. , EFRON M. L.
 Familial hyperprolinemia, cerebral dysfunction and
 renal anomalies occurring in a family with hereditary
 nephropathy and deafness.
 New. England J. Med. , 1962, 267, 51.
- 188 SCHNEEGANS E. , ROHMER A. , LEVY-SILAGY J. , EL
 MEJJATI A. , SENDEL A. , STOEBCNER P. et LAFORGUE D.
 Contribution à l'étude du syndrome d'ALPORT. A propos
 d'un cas.
 Ann. Pediat. , 1971, 18, 757.
- 189 SCHNEIDER R. G.
 Congenital hereditary nephritis with nerve deafness.
 New York J. Med. , 1963, 63, 2644.
- 190 SCHREINER L.
 Clinical and histological studies ou ALPORT's syndrome.
 Arch. Klin. Exp. Nus. KEHLKOPF. 1968, 191, 618.
- 191 SCRIVER C. R. , SCHAFFER I. A. , EFRON M. L.
 New renal tubular amino-acid transport system and new
 hereditary disorder of amino-acid metabolism.
 Nature, 1961, 192, 672.
- 192 SCRIVER C. R. , EFRON M. L. , SCHAFFER I. A.
 Renal tubular transport of proline, hydroxyproline and
 glycine in health and in familial hyperprolinemia.
 J. Clin. Invest. , 1964, 43, 374.
- 193 SENIOR B. , FRIEDMAN A. I. , BRANDO J. L.
 Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration
 A new oculo-renal dystrophy.
 Amer. J. Ophtal. , 1961, 52, 625.

- 194 SERENI F.
Contributo alla conoscenza della nefropatia ematurica ereditaria.
Minerva nefrol. , 1963, 10, 26.
- 195 SHAW R. F. , GLOVER R. A.
Abnormal segregation in hereditary renal disease with deafness.
Amer. J. Hum. Genet. , 1961, 13, 89.
- 196 SIMILA, VISAKORPI J. K.
Hyperprolinemia without renal disease.
Acta. Paediat. Scand. , 1967, 177, 1227.
- 197 SIMON N. M. , BELL N. H. , del GRECO F.
Imino acidopathy in renal failure.
Arch. Int. Med. , 1970, 125, 299.
- 198 SOHAR E.
An heredo-familial syndrome characterized by renal disease, inner ear deafness, and ocular changes.
Harefuah, 1954, 27, 161.
- 199 SOHAR E.
Renal disease, inner ear deafness and ocular changes.
A new heredofamilial syndrome.
Arch. Int. Med. 1956, 97, 627.
- 200 STEPHENS F. E. , PERKOFF G. T. , DOLOWITH D. A.
and TYLER F. H.
Partially sex-linked dominant inheritance of interstitial pyelonephritis.
Amer. J. Hum. Genet. , 1951, 3. 303.

- 201 STURTZ G. S. , BURKE E. C.
Hereditary hematuria, nephropathy and deafness. Preliminary report.
New. Engl. J. Med. , 1956, 254, 1123.
- 202 # STURTZ G. S. . BURKE E. C.
Syndrome of hereditary hematuria, nephropathy and deafness.
Proc. Mayo Clin. , 1958, 33, 289.
- 203 SUZUKI Y. , KAUZAKI F.
ALPORT's syndrome of familial kidney disease with deafness.
J. O. R. L. Soc. Jap. , 1964, 67, 1175.
- 204 THIBAUT J. et GAGNE F.
Diagnostic anatomique de la néphrite héréditaire.
Laval Med. , 1967, 38, 481.
- 205 TILIAKOS A. , VOULGARIDIS D. , GIALAFOS J.
Syndrome d'ALPORT ou néphrite héréditaire avec surdité.
Presse Med. , 1964, 72, 1567.
- 206 UNGER H. H. , ROTHER K.
Netzhautveränderungen beim ALPORT syndrom.
(Erbliche nephropathie mit innenohrschwerhörigkeit.)
Ber. Deut. Opht. Ges. , 1964, 65, 293.
- 207 VALDES - RUIZ M. , PASCUAL -LEONE P. A. , GIGES JUAN M. ,
ABELLA LLACER A.
Enfermedad renal congenital con sordera nerviosa en una familia. (tres observaciones del síndrome de ALPORT).
Rev. Clin. Esp. , 1966, 102, 197.

- 208 VAN ACKER K.
Néphropathie familiale avec surdité.
Arch. Franç. Ped. , 1966, 23, 500.
- 209 VAN BUCHEM F. S. P. , BEETSTRA A.
Hereditary renal disease associated with deafness :
Acta. Med. Scand. , 1966, 179, 319.
- 210 VANNUCHI C.
Nefropatica ematurica ereditaria.
Clin. Pediat. , 1960, 42, 407.
- 211 WALLACE I. R. , JONES J. H.
Familial glomerulonephritis and aminoaciduria.
Lancet. , 1960, 1, 941.
- 212 WEBER D. M.
Hereditary nephropathy, unusually large protein loss
during peritoneal dialysis.
J. Chroni. Dis. , 1965, 65, 589.
- 213 WHALEN R. E. , HUANG S. , PEISCHEL E. , MAC INTOSH H. D. ,
PEISCHEL K.
Hereditary nephropathy deafness and renal foam cells.
Amer. J. Med. , 1961, 31, 171.
- 214 WHALEN R. E. , MAC INTOSH H. D.
The spectrum of hereditary renal diseases.
Amer. J. Med. , 1962, 33, 282.
- 215 WHITE R. H. R. , PARSONS V. , WALTER F. P.
The renal disorder in ALPORT's syndrome.
Guy's Hosp. Rep. , 1964, 113, 179.

- 216 WILLIAMSON D. A. J.
 ALPORT's syndrome of hereditary nephritis with deafness.
 Lancet. , 1961, 12, 1321.
- 217 WINTER L. E. , CRAM B. M. , BANOVETZ J. D.
 Hearing loss in hereditary renal disease.
 Arch. Oto. Laryng. Chicago, 1968, 88, 238.
- 218 WOOD T. J. . KNIGHT L. W.
 A family with ALPORT's syndrome of hereditary nephritis and
 deafness.
 Aust. Am. Med. , 1966, 15, 227.
- 219 YASUE T.
 ALPORT's syndrome.
 Jap. J. Clin. Med. , 1967, 25, 2139.
-

SOMMAIRE

- AVANT-PROPOS	1
- INTRODUCTION	2
- HISTORIQUE	3
- OBSERVATIONS 1, 2, 3, 4	6
- DESCRIPTION DE LA MALADIE	41
I. Circonstances de découverte.	
II. Critères diagnostiques.	
III. Examens paracliniques.	
IV. Signes associés.	
- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	
- EVOLUTION - PRONOSTIC ..	69
- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	71
I. Néphropathies héréditaires	
II. En l'absence de notion familiale	
- CONCLUSION ...	86
- BIBLIOGRAPHIE	I

